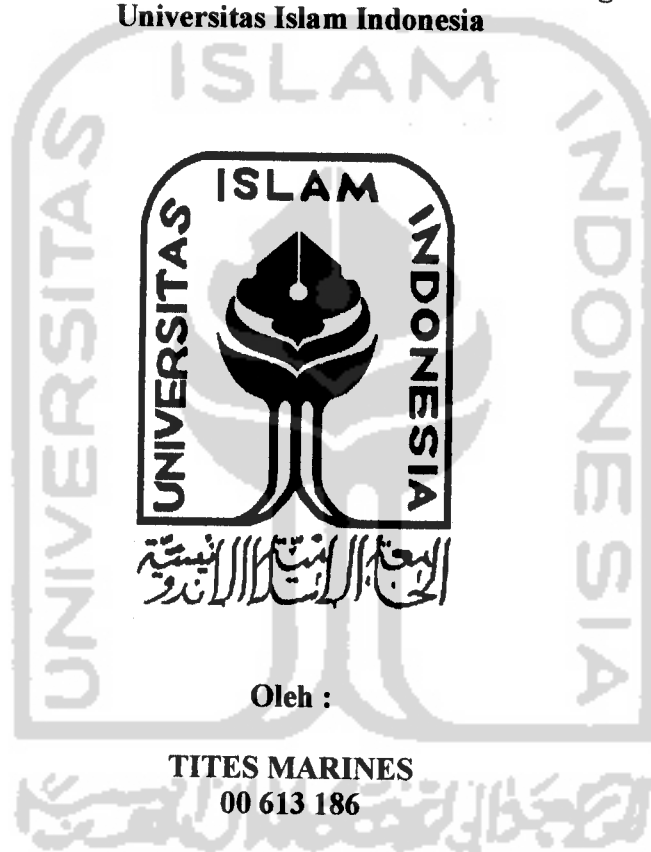


**PENGARUH POLIVINILPIROLIDON DALAM DISPERSI PADAT
PADA PENINGKATAN DISOLUSI TABLET DIPIRIDAMOL
YANG DIBUAT SECARA KEMPA LANGSUNG**

SKRIPSI

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi (S. F)
Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia**



Oleh :

**TITES MARINES
00 613 186**

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
JOGJAKARTA
SEPTEMBER 2004**

SKRIPSI

**PENGARUH POLIVINILPIROLIDON DALAM DISPERSI PADAT
PADA PENINGKATAN DISOLUSI TABLET DIPIRIDAMOL
YANG DIBUAT SECARA KEMPA LANGSUNG**



Yang diajukan oleh :

TITES MARINES
00613186

Telah disetujui oleh :

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Yandi Syukri', written over the watermark.

Yandi Syukri, M.Si, Apt

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Maryanto', written over the watermark.

Maryanto, S.Si, Apt

SKRIPSI

**PENGARUH POLIVINILPIROLIDON DALAM DISPERSI PADAT
PADA PENINGKATAN DISOLUSI TABLET DIPIRIDAMOL
YANG DIBUAT SECARA KEMPA LANGSUNG**

Oleh :

TITES MARINES

00613186

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

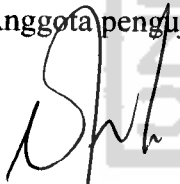
Tanggal 24 September 2004

Ketua Penguji,



Yandi Syukri, M.Si., Apt

Anggota penguji,



TN. Saifullah, M.Si., Apt

Anggota penguji,



Maryanto, S.Si., Apt

Mengetahui

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia



Jaka Nugraha M.Si

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi sepanjang pengetahuan saya, juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan diterbitkan dalam daftar pustaka.



Jogjakarta , Juli 2004

Penulis,

Tites Marines

HALAMAN PERSEMBAHAN



MOTTO

*Kerja keras bagian bari fisik, bekerja cerdas bagian dari otak,
Dan bekerja ikhlas bagian dari hati.*

Dengan segenap jiwa raga tanpa ada paksaan dari siapapun, dan
dengan menyebut nama 4JJI yang maha pengasih lagi maha penyayang...
Saya persembahkan skripsi ini kepada...

Ibunda & Ayahanda tercinta.....(Rosowati & Sukandar)

Syukro katsiron, terimakasih atas semua do'a, dukungan, perhatian, kasih sayang dan juga pengorbanan Ibunda & Ayahanda nan tulus ikhlas, karena semua itu anakmu bisa mencapai gelar sarjana (S.F) ini. Mohon do'a Ayah Bunda agar tercapai semua apa yang ananda cita-citakan, semoga ananda menjadi anak yang soleh dan berbakti kepada kedua orang tua

Ade'ku tersayang....(siska & tiwiragil kosasih)

*De'.., Mas sekarang dah sarjana, maksih atas do'nya, ayo belajar yang rajin,
Karena masa depanmu tergantung kalian sendiri, mas hanya bisa membantu do'a dari sini
Berbaktilah kepada kedua orang tua, dan tunjukkan kalo kalian bisa.*

Keluarga Besar B@nyu Bening

Ibu bapak.., terimakasih atas bimbingan kalian, kini anak angkatmu dah menjadi sarjana,
Doakan kami agar menjadi anak yang soleh dan berbakti.
Irwan S.T, Mirza S.T, Fatur S.T, Wendi S.T, Amien S.T, Bedoel S.F, Dian S.T,
Akhirnya aku bisa bergabung bersama kalian, ayo kita lanjutkan perjuangan ini, masa depan masih jauh menantang kita.

Spesial For My..., "Marfu'ah Muliasari"

*Syukron Katsiron, maturnuwun, terima kasih en thanks a lot of for Do'a,
dukungan, perhatian Lia ke Tites selama ini, Semoga 4JJI mengabdikan apa yang kita
rencanakan dan kita inginkan, Amien.... Giat belajar, raih prestasi
dan jadilah wanita yang sholehah.*



Tites_Marines, ^{SF} Yogyakarta

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillah wasyukurilah, segala puji kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan taufiq dan hidayah-Nya kepada penulis, sehingga atas rahmat dan ridho-Nya penyusun dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Pengaruh Polivinilpirolidon Dalam Dispersi Padat Pada Peningkatan Disolusi Tablet Dipiridamol Yang Dibuat Secara Kempa Langsung”**.

Skripsi ini dilaksanakan sebagai salah satu syarat untuk menempuh jenjang strata satu (S-1) di jurusan farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia, Jogjakarta.

Penulis menyadari bahwa telah banyak pihak yang telah memberikan bantuan, untuk itu penulis mengucapkan banyak terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya atas bimbingan, nasehat, masukan, gagasan, pendapat dan saran serta dorongan moril yang diberikan hingga terselesaikannya skripsi ini. Penulis mengucapkan terima kasih kepada :

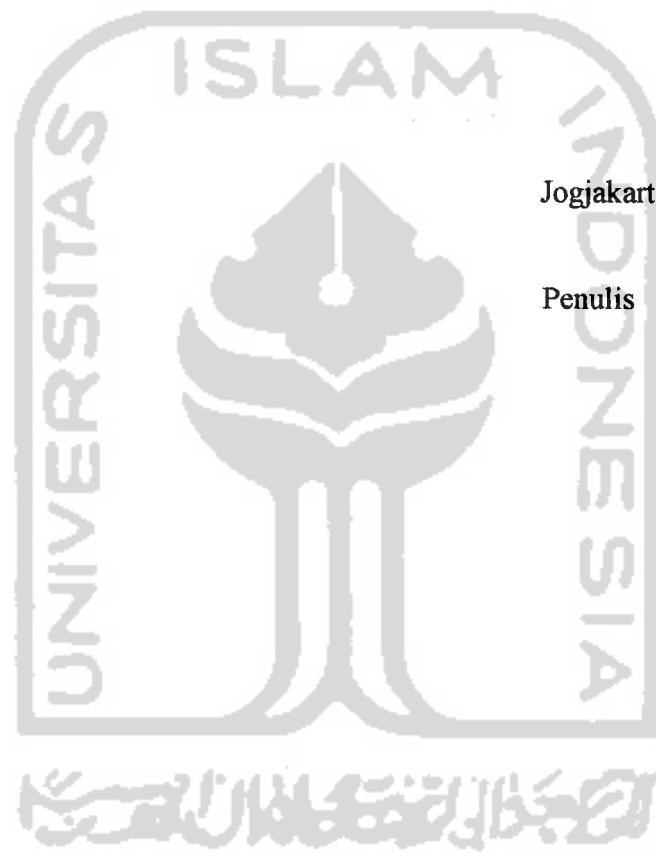
1. Bapak Yandi Syukri M. Si, Apt selaku Dosen Pembimbing Utama yang telah membimbing, mengarahkan dan memberikan ide-ide dasar, saran serta masukan hingga selesainya penelitian ini.
2. Bapak Maryanto S. Si, Apt, selaku Dosen Pembimbing Pendamping yang telah membimbing dan meluangkan waktunya.

3. Bapak T.N Saifullah M.Si., Apt selaku Dosen Penguji yang telah meluangkan waktunya untuk menguji skripsi ini.
4. Bapak Jaka Nugraha, M.Si. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia terimakasih atas fasilitas pendidikan yang diberikan.
5. Ibu Farida Hayati, M.Si, Apt, selaku Ketua Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia dan segenap dosen Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia terimakasih atas ilmu yang diberikan kepada kami.
6. Segenap Laboran Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia, terimakasih atas bantuannya.
7. Teman-teman seperjuangan : Haris, Natal, Sigit, Anggun, Ai', Umi, Tina, Iut, Mulyatun yang selalu membantu, memberi dorongan dan masukan.
8. Dan pihak-pihak lain yang telah banyak membantu penulis yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa penelitian dan penulisan skripsi ini masih jauh dari sempurna dan masih banyak kekurangan yang semuanya disebabkan oleh keterbatasan penulis. Oleh karena itu penulis membuka diri terhadap segala saran, kritik, pendapat maupun komentar yang bersifat membangun.

Akhirnya semoga skripsi ini bisa bermanfaat dalam memberikan informasi bagi penulis khususnya dan bagi semua pihak yang membutuhkan pada umumnya, Amin.....

Wssalamu'alaikum Wr.Wb.



Jogjakarta, Juni 2004

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
INTISARI	xvi
ABSTRACT	xvii
BAB I	
PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah	2
C. Tujuan Penelitian	3
BAB II	
STUDI PUSTAKA	4
A. Tinjauan Pustaka	4
1. Dispersi Padat	4
2. Tablet	6
3. Disolusi	9
4. Monografi bahan	15
B. Landasan Teori	18
C. Hipotesis	19

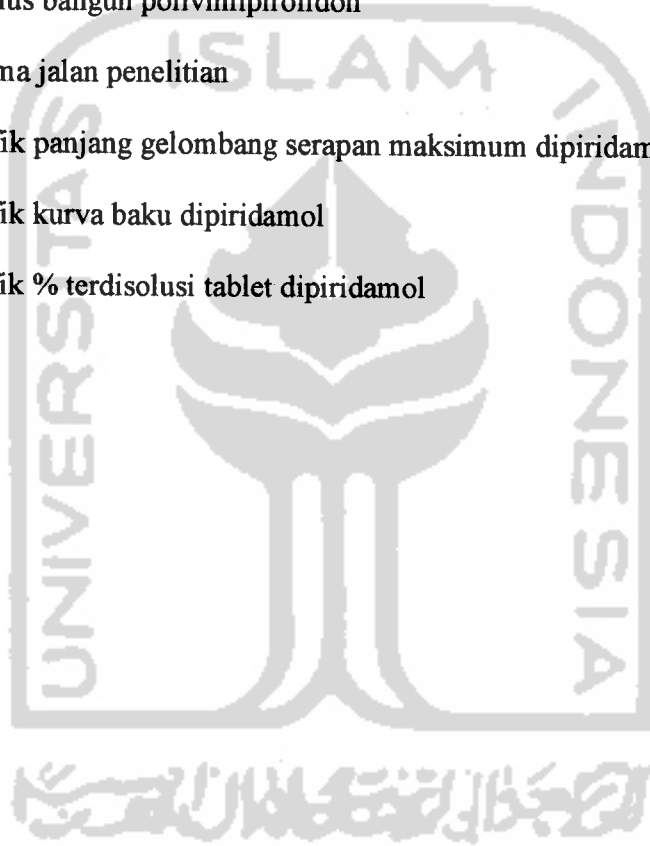
BAB III	METODE PENELITIAN	20
	A. Bahan Dan Alat Yang Digunakan	20
	1. Bahan yang digunakan	20
	2. Alat yang digunakan	20
	B. Jalanya Penelitian	21
	1. Skema jalanya penelitian	21
	2. Formula tablet	22
	3. Pembuatan dispersi	22
	4. Uji sifat fisik bahan dan campuran bahan	22
	5. Uji sifat-sifat fisik tablet	23
	6. Uji disolusi	24
	7. Penetapan kadar zat aktif	26
	C. Analisis Hasil	26
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	27
	A. Pemeriksaan Sifat Fisis Campuran Massa Tablet	27
	1. Waktu alir	27
	2. Sudut diam	28
	3. Bulk density	28
	B. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet	29
	1. Keseragaman bobot	30
	2. Kekerasan tablet	31
	3. Kerapuhan tablet	32
	4. Waktu hancur	33
	C. Penetapan Kadar Zat Aktif	34
	1. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum	34
	2. Pembuatan kurva baku	34
	3. Penetapan kadar dipiridamol dalam tablet	35
	D. Uji Disolusi	36

BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	40
	A. Kesimpulan	40
	B. Saran	40



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Ilustrasi skema proses disolusi sediaan padat	9
Gambar 2.	Rumus bangun dipiridamol	15
Gambar 3.	Rumus bangun polivinilpirolidon	16
Gambar 4.	Skema jalan penelitian	21
Gambar 5.	Grafik panjang gelombang serapan maksimum dipiridamol	34
Gambar 6.	Grafik kurva baku dipiridamol	35
Gambar 7.	Grafik % terdisolusi tablet dipiridamol	37



DAFTAR TABEL

Tabel I.	Formula tablet dipiridamol.	22
Tabel II.	Hasil pemeriksaan sifat fisik serbuk.	27
Tabel III.	Hasil pemeriksaan sifat fisis tablet.	29
Tabel IV.	Hasil pengukuran serapan seri kadar dipiridamol dalam medium HCL 0.1 N pada panjang gelombang 281 nm.	35
Tabel V.	Data hasil penetapan kadar zat aktif dalam tablet.	36
Tabel VI.	Hasil disolusi tablet dipiridamol (%) dalam HCL 0.1 N.	36
Tabel VII.	Hasil efisiensi disolusi tablet dipiridamol dalam medium HCL 0.1 N.	38

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Sertifikat dipiridamol	43
Lampiran 2.	Panjang gelombang serapan maksimal	44
Lampiran 3.	Kurva baku dipiridamol	45
Lampiran 4.	Pemeriksaan sifat fisik campuran massa tablet	46
Lampiran 5.	Pemeriksaan sifat fisik tablet	47
Lampiran 6.	Contoh penetapan kadar zat aktif dalam tablet	49
Lampiran 7.	Contoh perhitungan DE	50
Lampiran 8.	Contoh perhitungan persen terdissolusi	51
Lampiran 9.	Output hasil analisis statistik dengan analisa satu jalan dan uji t nilai DE 30 antar formula	57

INTISARI

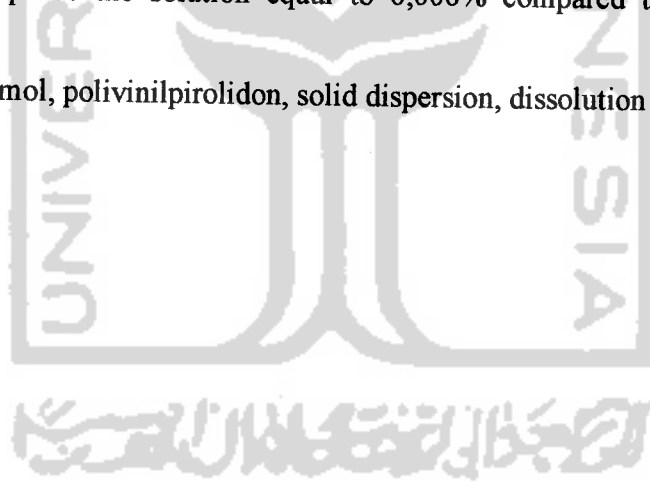
Dipiridamol adalah obat vasodilator koroner yang tidak larut dalam air, untuk obat-obat yang tidak larut dalam air kelarutan merupakan langkah penentu dalam proses absorpsinya. Oleh karena itu perlu dilakukan modifikasi karakteristik kelarutan dari dipiridamol. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan disolusi tablet dipiridamol melalui pembentukan dispersi padat. Formula tablet dipiridamol dibuat berdasarkan variasi konsentrasi PVP berturut-turut 10%, 15%, 20%, 25%. Serbuk hasil dispersi dilakukan pengujian waktu alir, sudut diam dan *bulk density*, kemudian dibuat tablet secara kempa langsung. Tablet yang dihasilkan di uji sifat fisiknya, meliputi keseragaman bobot, kekerasan, waktu hancur dan disolusinya. Disolusi In vitro diungkapkan menggunakan data *dissolusi efficiency* pada menit ke 10, 20, 30. Data yang diperoleh dari hasil uji disolusi (DE) di analisis secara statistik dengan uji Anava varian satu jalan dengan tingkat kepercayaan 95% dan dilanjutkan dengan uji t jika terjadi perbedaan yang bermakna. Hasil dari penelitian ini menunjukkan modifikasi karakteristik kelarutan dipiridamol dengan pembentukan dispersi mampu meningkatkan disolusi sebesar 6,006% dibanding dipiridamol produk "x".

Kata kunci : dipiridamol, polivinilpirolidon, dispersi padat, peningkatan laju disolusi.

ABSTRAK

Dipiridamol is a drug of vasodilator coroner which is insoluble in water. The dissolution rate is its limiting step for the drug absorption that is insoluble in water, therefore it needs to modify solubility characteristics of dipiridamol. The aim of the research was increasing the dissolution rate of dipiridamol through solid dispersion. Forming the formulation of dipiridamol tablets was made based on variation in concentration of PVP i.e. 10%, 15%, 20%, 25%. The powder obtained from the dispersion process was tested, they were flow rate, angle of repose and bulk density and then made the tablet by direct compression method. The physical properties of formed tablets were tested; such as weight uniformity, hardness, friability, disintegration and dissolution. The rate of *In vitro* dissolution was described by *Dissolusi Effeciensy* at 10, 20, 30. The data obtained from dissolution (DE) were analyzed with statistical one way Anava with the belief level 95% and continued with the test t if happened the difference having a meaning. Result from this research shows the modification of characteristics of solid dispersion dipiridamol with the forming dispersible to improve the solution equal to 6,006% compared to dipiridamol product "x".

Keyword : dipiridamol, polivinilpirolidon, solid dispersion, dissolution improvement.



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Tablet merupakan salah satu bentuk sediaan Farmasi yang paling banyak digunakan karena mempunyai banyak keuntungan jika dibandingkan dengan bentuk-bentuk sediaan yang lain. Dewasa ini paling sedikit 40% dari seluruh obat beredar terdapat dalam bentuk tablet (Voigt, 1984).

Peningkatan kecepatan disolusi untuk beberapa macam obat merupakan salah satu masalah penting dalam pengembangan produksi di industri farmasi. Untuk obat-obat dengan kelarutan yang sangat kecil dalam air akan memiliki kecepatan disolusi yang rendah, sehingga kecepatan disolusi merupakan langkah penentu dalam proses absorpsinya (Kaplan, 1973). Kecepatan disolusi sangat mempengaruhi konsentrasi obat-obat tertentu di dalam darah sehingga kecepatan disolusi suatu obat menjadi langkah penentu terhadap proses absorpsinya (Wurster dan Taylor, 1965).

Kaplan (1973) melaporkan kelarutan obat yang rendah mengindikasikan bahwa kecepatan disolusi menjadi langkah penentu pada proses absorpsinya. Suatu obat akan memberikan efek apabila kadar obat dalam darah cepat mencapai konsentrasi efek minimal (KEM).

Dari kenyataan tersebut maka perlu dilakukan usaha-usaha untuk meningkatkan kecepatan pelarutan dipiridamol. Pembuatan dispersi padat antara obat dengan bahan pembawa yang mudah larut dalam air merupakan salah satu

cara yang sering digunakan. Kenaikan kecepatan pelarutan pada dispersi padat dicapai oleh efek kombinasi, yang paling bermakna adalah pengurangan ukuran partikel, sedang faktor pendukung lain adalah naiknya kemampuan membasahkan dari bahan pembawa, pengurangan terjadinya penggumpalan dan pengumpulan partikel obat serta naiknya kelarutan obat (Martin, *et al.*, 1983). Dengan demikian diharapkan PVP dapat meningkatkan kecepatan pelarutan dipiridamol. Berdasarkan hal tersebut diatas perlu dilakukan penelitian kecepatan pelarutan tablet dipiridamol melalui pembentukan dispersi padat dengan PVP.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat terhadap teknologi formulasi pada pengembangan industri farmasi, terutama dalam pengembangan obat vasodilator koroner agar dapat memberikan manfaat klinis yang memuaskan.

B. Perumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh PVP terhadap disolusi tablet dispersi padat dipiridamol yang dibuat secara kempa langsung ?
2. Bagaimana pengaruh pembentukan kompleks dispersi padat dipiridamol-PVP terhadap sifat sifit tablet dipiridamol ?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh PVP terhadap disolusi tablet dispersi padat dipiridamol yang dibuat secara kempa langsung.
2. Mengetahui pengaruh pembentukan kompleks dispersi padat dipiridamol-PVP terhadap sifat sifit tablet dipiridamol.



BAB. II

STUDI PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Dispersi Padat

Dispersi padat dalam farmasi adalah merupakan suatu dispersi dari satu atau lebih bahan obat dalam suatu bahan pembawa yang inert atau matriks pada keadaan padat (Chiou and Reigelman, 1971). Pemilihan metode yang digunakan tergantung dari sifat bahan terhadap temperatur dan kelarutannya. Sebagai bahan pembawa digunakan bahan yang mudah larut dalam air, inert, serta stabil sampai titik leburnya. Bahan pembawa yang digunakan ialah PVP, PEG, gula, urea, gliserin, derivat xantin dan lain-lain.

Sekiguchi dan Obi pada tahun 1961 telah mengadakan penelitian dan mengembangkan sistem dispersi padat pada obat-obat sukar larut dalam air dengan pembawa yang mudah larut dalam air pada daerah fase eutetikum. Pada fase ini kecepatan pelarutan dan absorpsi obat-obat tersebut meningkat. (Goldberg, *et al.*, 1965).

Ada beberapa metode pembuatan dispersi, antara lain :

a. Metode Peleburan (*melting method*)

Metode ini sangat sederhana dan murah tetapi ada obat-obat dan pembawa tertentu mengalami dekomposisi atau penguapan ketika proses peleburan berlangsung, misal griseofulvin dengan asam suksinat dimana asam suksinat mengalami dekomposisi (Goldberg, *et al.*, 1965). Bahan-bahan obat yang berhasil



dibuat dispersi padat dalam upaya meningkatkan kecepatan disolusinya antara lain nitrofurantoin dengan PEG 6000 dan erotoin dengan PEG 6000. (Simonelli, *et al*, 1970).

b. Metode Pelarutan (*solvent method*)

Metode kopresipitasi telah banyak diteliti, antara lain kopresipitasi alopurinol-PEG 4000 (Buana, 1997), griseofulvin-PVP (Mayershon and Ceibaldi, 1966). Sulfatiazol-PVP (Simonelli, *et al*, 1969), reserpin-PVP (Bates, 1965), reserpin-asam desoksilat (Malone, *et al.*, 1966). Dari hasil penelitian diatas ternyata metode kopresipitasi dapat meningkatkan kecepatan pelarutan obat yang sukar larut dalam air. Pada metode pelarutan, dekomposisi termal bahan obat dan bahan pembawa dapat dicegah dengan metode ini karena menggunakan pelarut organik dengan temperatur penguapan rendah.

c. Metode pelarutan dan peleburan (*solvent and melting method*)

Pembuatan dispersi padat dikerjakan dengan melarutkan terlebih dahulu bahan obat ke dalam pelarut yang sesuai kemudian larutan dicampur dengan lelehan PEG 6000 dan dikerjakan pada temperatur dibawah 70°C, tanpa menguapkan pelarutnya. Chiou menggunakan metode ini untuk membuat dispersi padat spiro lakton-PEG 6000 dan Griseofulvin-PEG 6000 (Chiou dan Riegelman, 1971).

d. Metode campuran fisik (*physical mixture method*)

Pada metode ini, dispersi padat dibuat dengan cara mencampur zat aktif dengan zat pembawanya, kemudian campuran keduanya digerus sampai homogen. Serbuk hasil campuran fisik ini kemudian di dibuat untuk uji disolusi. Metode ini

meupakan metode yang paling sederhana untuk membuat dispersi padat. Campuran fisik antara fenilbutazon dan PEG 6000 serta campuran fisik antara fenilbutazon dengan polivinilpirolidon dapat meningkatkan kecepatan disolusi dari fenilbutazon (El Gamal dan Naggar, 1981).

Dispersi padat pada dasarnya merupakan metode pengecilan ukuran partikel dimana partikel obat terperangkap dalam zat padat lain yang berfungsi sebagai bahan pembawa dan mencegah bergabungnya partikel obat. Kompleks yang terjadi antar obat dengan bahan pembawanya akan pecah jika dilarutkan dalam air atau dalam cairan badan, sehingga membebaskan zat aktif dan terdispersi dalam keadaan molekuler. Dengan keadaan tersebut kecepatan disolusi obat akan bertambah besar karena luas permukaan yang bersinggungan dengan medium semakin besar. Peningkatan kecepatan disolusi dapat pula disebabkan oleh terjadinya proses solubilisasi pada lapisan difusi oleh bahan pembawa yang segera larut. Jika antara bahan obat dengan bahan pembawa dapat membentuk larutan padat maka kecepatan disolusi akan meningkat lagi (Chiou dan Riegelman, 1971).

2. Tablet

Tablet adalah suatu sediaan padat kompak yang dibuat secara kempa cetak dalam bentuk tabung pipih atau serkuler kedua permukaanya rata dan cembung, mengandung satu bahan obat atau lebih, dengan atau tanpa zat tambahan. Zat tambahan yang digunakan dapat berfungsi sebagai zat pengikat, zat pengisi, zat pengembang, zat pelicin, zat pembasah atau zat lainnya yang cocok. (Anonim, 1979)

Tablet yang dibuat dapat berbeda-beda dalam ukuran, bentuk, berat, kekerasan, ketebalan, warna, dan daya hancur ataupun dalam aspek lainnya, tergantung cara pemakaian dan metode pembuatannya.

a. Syarat Tablet Yang Baik

Tablet yang baik harus memenuhi sifat-sifat yang baik dan memuaskan seperti (Sheth *et al*, 1980) :

- 1) Kekerasan yang cukup dan tidak rapuh, sehingga selama fabrikasi, pengemasan dan pengangkutan sampai pada konsumen tetap dalam kondisi yang baik.
- 2) Dapat melepaskan obatnya sampai pada ketersediaan hayati.
- 3) Memenuhi persyaratan keseragaman bobot tablet dan kandungan obatnya.
- 4) Mempunyai penampilan yang menyenangkan, baik mengenai bentuk, warna dan rasa.

Sebelum dilakukan proses pentabletan, perlu diketahui terlebih dahulu tentang syarat-syarat bahan, antara lain harus *free flowing*, dapat kompak jika dikempa dan tidak melekat (*sticking*) pada permukaan stempel jika dikempa. (Gunsel dan Kanig, 1976).

b. Bahan tambahan dalam pembuatan tablet

Pada umumnya bahan tambahan dapat dibedakan berdasarkan fungsinya yaitu bahan pengisi, bahan pengikat, bahan pelicin, bahan penghancur atau bahan tambahan lainnya yang cocok.

c. Bahan pengisi (*diluent / fillers*)

Bahan pengisi adalah bahan yang ditambahkan pada formula dengan jumlah zat aktif yang relatif kecil untuk menambah besarnya tablet agar sesuai. Dari sekian bahan tambahan, bahan pengisi yang paling banyak diperlukan. Berdasar sifat fisika-kimia dari penyusunya, perlu diperhatikan beberapa kriteria dalam pemilihan bahan pengisi antara lain : kelarutan, stabilitas, higroskopis, fluiditas, kompresibilitas dan densitas. (Sheth *et al*, 1980).

d. Bahan pengikat (*binder*)

Bahan pengikat yaitu bahan yang mempunyai sifat adhesive sehingga bila dicampur dengan serbuk dapat mengubah serbuk menjadi granul, selanjutnya jika granul dikempa akan menjadi kompak. Sebagai bahan pengikat digunakan bahan amilum, solution gelatin, dan bahan lain yang cocok.

e. Bahan pelicin (*lubricant*)

Bahan pelicin ditambahkan pada pembuatan tablet berfungsi sebagai :

- 1) Lubrikan, yaitu untuk mengurangi gesekan yang terjadi antara dinding ruang cetak dengan tepi tablet selama proses pentabletan.
- 2) Antiadheren, yaitu untuk mencegah supaya bahan yang dikempa tidak melekat pada dinding ruang cetak dan permukaan.
- 3) Glidan, yaitu bahan untuk memperbaiki sifat alir granul, sehingga lebih mudah mengalir.

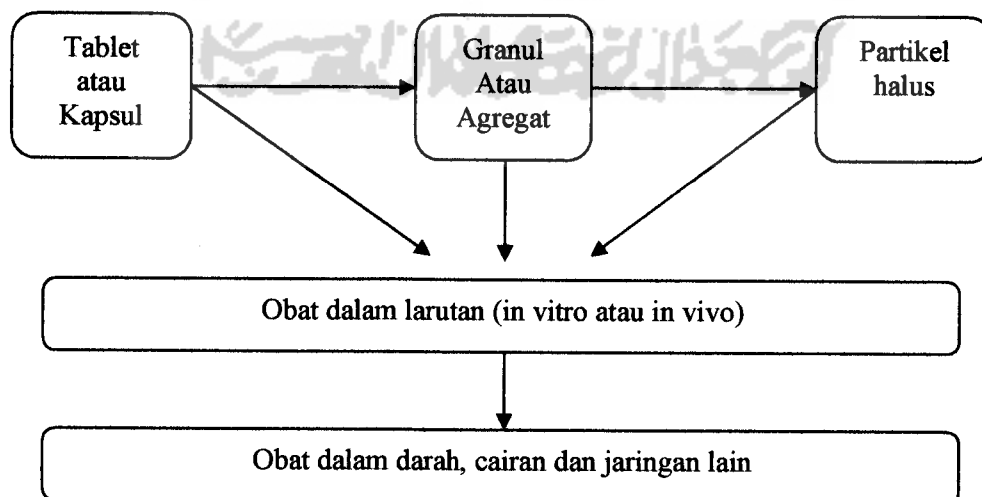
Sebagai bahan pelicin dapat digunakan talk 1-5 %, mg stearat 0,1-2 % (Gunsel dan Kanig, 1976).

f. Bahan penghancur (*disintegrant*)

Bahan penghancur digunakan pada sediaan padat untuk mendorong hancurnya massa padat menjadi partikel-partikel yang lebih kecil yang mudah terdispersi atau melarut. Bahan penghancur bisa digunakan tepung jagung, natrium alginat (Ansel, 1989)

3. Disolusi

Disolusi didefinisikan sebagai proses suatu zat padat masuk kedalam pelarut menghasilkan suatu larutan. Dan proses disolusi dikendalikan oleh afinitas antara zat padat dan pelarut. Dalam penentuan kecepatan disolusi dari bentuk sediaan padat terlibat berbagai macam proses disolusi yang melibatkan zat murni. Faktor-faktor yang mempengaruhi karakteristik disolusi obat dari sediaan antara lain : karakteristik fisik sediaan, proses pembasahan sediaan, kemampuan penetrasi media disolusi kedalam sediaan, proses pengembangan, proses disintegrasi dan deagregasi sediaan (Wagner, 1971).



Gambar 1. Ilustrasi skema proses disolusi sediaan padat (Wagner, 1971)

Dari skema gambar 1 dapat disimpulkan bahwa kecepatan disolusi obat merupakan tahap pembatas kecepatan obat sebelum obat berada dalam saluran cerna. Apabila suatu sediaan padat berada dalam saluran cerna, ada dua kemungkinan yang akan berfungsi sebagai pembatas kecepatan. Pertama, bahan berkhasiat dari sediaan padat harus terlarut, yang kedua adalah obat yang berada dalam larutan melewati membran saluran cerna. Supaya partikel padat terdisolusi, molekul solut pertama-tama harus menjauhan diri dari permukaan padat, kemudian bergerak menjauhi permukaan memasuki pelarut (Wagner,1971).

a. Konsep Matematika Disolusi

Laju disolusi dapat didefinisikan sebagai jumlah bahan aktif yang terlarut dari suatu sediaan padat persatuan waktu pada antar muka padat/cair, dengan kondisi yang dibakukan, yaitu kecepatan pengadukan, temperatur dan kondisi medium. Ekspresi matematika untuk definisi ini dinyatakan dalam bentuk persamaan berikut $\frac{dC}{dt} = K S (C_s - C_t)$(1)

Dimana dC = kecepatan disolusi bahan obat, K = konstanta disolusi, S = luas permukaan padatan, C_s = konsentrasi larutan jenuh, C_t = konsentrasi bahan obat yang terlarut dalam cairan medium

Pada uji disolusi , apabila kondisi “sink” maka persamaan disolusi dapat disederhanakan menjadi: $dC = K S C_s$(2)

Dimana S = luas permukaan padatan, K = karakteristik zat pada temperatur konstan dalam pelarut tertentu, C_s = konsentrasi larutan jenuh (Wagner,1971).

b. Faktor Yang Mempengaruhi Laju Disolusi

Faktor-faktor yang mempengaruhi kecepatan disolusi obat (Leeson dan Cartensen, 1974; Wurster dan Taylor, 1965; Parrott, 1971; Thuladhar, *et.al.*, (1983), yaitu :

1) Faktor sifat fisika-kimia obat

(a) Polimorfi

Umumnya polimorfi metastabil mempunyai kecepatan pelarutan lebih tinggi daripada bentuk stabilnya (Thuladhar, *et.al.*, 1983).

(b) Bentuk hidrat dan anhidrat

Bentuk hidrat dan anhidrat dapat mempengaruhi kecepatan disolusi obat tetapi pengaruhnya tidak dapat dipastikan. Roller membandingkan Kecepatan disolusi kalsium fosfat bentuk hidrat dan anhidrat. Kalsium sulfat bentuk anhidrat mempunyai kecepatan disolusi yang lebih tinggi daripada bentuk hidratnya. Namun pada kondisi tertentu bentuk hidrat mempunyai kecepatan disolusi yang lebih tinggi (Wurster dan Taylor, 1965)

(c) Ukuran partikel

Faktor yang mempengaruhi luas kontak muka padatan cairan yaitu ukuran partikel. Semakin kecil ukuran partikel suatu bahan obat maka luas permukaan obat yang kontak langsung dengan medium semakin besar sehingga kecepatan disolusinya semakin besar (Thuladhar, *et.al.*, 1983).

2) Faktor peralatan dan kondisi percobaan

(a) Intensitas pengadukan

Wurster dan Taylor (1965) mengemukakan persamaan :

$$K = a (N)^b \dots\dots\dots(4)$$

Dengan: K = kecepatan disolusi; N = kecepatan pengadukan; a dan b merupakan konstanta. Semakin cepat pengadukan gerakan cairan semakin cepat sehingga kecepatan disolusinya semakin besar (Leeson dan Cartensen, 1974).

(b) Komposisi cairan pelarut

Kecepatan pelarutan suatu zat akan berbeda-beda pada medium yang berbeda (Leeson dan Cartensen, 1974).

(c) Tegangan permukaan

Turunnya tegangan permukaan akan menaikkan kecepatan pelarutannya (Leeson dan Cartensen, 1974).

(d) Temperatur percobaan

Kecepatan pelarutan menjadi semakin tinggi dengan naiknya temperatur (Parott, 1971).

(e) PH percobaan

Kenaikan pH medium akan menaikkan kecepatan disolusi obat-obat yang bersifat lemah (Cartensen, 1974).

3) Faktor-faktor yang berhubungan dengan formulasi dan pembuatan sediaan
(a) Jenis dan kuantitas bahan tambahan yang digunakan bahan pengisi, pelican dan pengikat (Parrott, 1971).

(b) Tekanan kompresi

Apabila tekanan kompresi diperbesar maka kecepatan disolusinya semakin kecil (Leeson dan Cartensen, 1974).

c. Metode Pembuatan Tablet

Proses umum pembuatan tablet yang biasa dilakukan adalah :

1) Metode granulasi.

Granulasi adalah suatu proses dimana bahan yang berbentuk serbuk diubah menjadi granul yang memiliki sifat mudah mengalir dan kompresibilitas yang baik (Parrot, 1971).

Secara umum tujuan granulasi adalah : (Carstensen, 1973)

(a) Memperbaiki keseragaman distribusi zat berkhasiat.

(b) Memperbaiki sifat alir dari bahan – bahan yang digunakan.

(c) Membantu pengikatan serbuk menjadi granul sehingga memudahkan pada waktu pentabletan.

Metode granulasi dibagi menjadi dua, yaitu metode granulasi kering dan metode granulasi basah. Metode granulasi kering dipakai untuk obat yang peka terhadap panas, air atau keduanya, misalnya aspirin, kalsium laktat (Sheth *et al*, 1980).

2) Metode Kempa langsung

Kempa langsung dapat diartikan sebagai pembuatan tablet dengan tekanan langsung terhadap bahan-bahan yang berbentuk serbuk atau kristal, tanpa merubah karakter fisiknya (Fudholi, 1983). Keuntungan yang paling menonjol dari metode ini adalah segi ekonomi, karena ada pengurangan, pengecilan biaya, pekerja, langkah-langkah pembuatan yang lebih sedikit dan konsumsi tenaga yang rendah (Sheth, *et al*, 1980).

Metode ini dinilai mempunyai banyak keuntungan, antara lain:

(Fudholi, 1983).

- (a) Penghematan waktu
- (b) Sesuai untuk bahan aktif yang tidak tahan panas dan kelembaban tinggi
- (c) Menghindari kemungkinan terjadinya perubahan zat aktif akibat pengkristalan kembali yang tidak terkendali selama proses pengeringan
- (d) Menghindari zat aktif dari tumbukan mekanik yang berlebihan, bila digunakan metode granulasi kering yang memungkinkan terjadinya perubahan sifat fisik
- (e) Secara ekonomis merupakan penghematan besar karena relatif hanya menggunakan sedikit alat dan energi
- (f) Sangat memungkinkan untuk diadakan otomatisasi

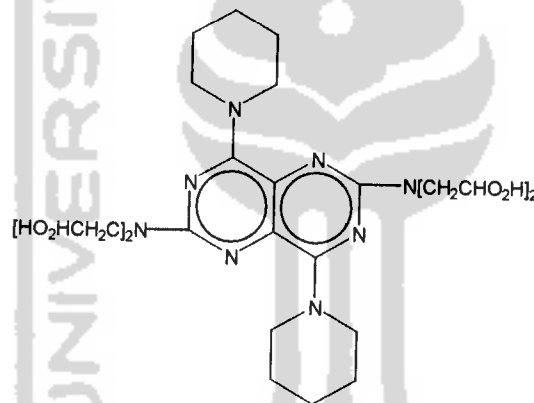
Namun demikian metode cetak langsung masih terbatas penggunaannya karena tidak cocok untuk membuat tablet yang bahan obatnya memiliki kompresibilitas dan fluiditas yang jelek serta kadar obat tiap tabletnya besar. Selain itu untuk tablet yang berdosis kecil seringkali timbul masalah dalam

homogenitasnya. Harga zat tambahan untuk tablet cetak langsung relatif mahal daripada zat tambahan untuk metode granulasi (Sheth *et al*, 1980; Fudholi, 1983).

4. Monografi Bahan

a. Dipiridamol

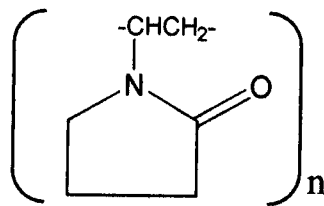
Dipiridamol merupakan obat vasodilator koroner dengan rumus molekul $C_{24}H_{40}N_8O_4$, berupa serbuk hablur; kuning; bentuk jarum, sangat mudah larut dalam methanol, dalam etanol dan kloroform; tidak larut dalam air; sangat sukar larut dalam aseton dan dalam etil asetat. (Anonim, 1995)



Gambar 2. Rumus bangun dipiridamol (Anonim, 1995)

b. Polivinilpirolidon PVP

Polivinilpirolidon (PVP), merupakan hasil polimerasi 1-vinilpirolid-2-on dalam berbagai bentuk polimer dengan rumus molekul $(C_6H_9NO)_n$ dan bobot molekul berkisar antara 10.000-700.000. Nama lain dari PVP adalah Povidone, Kollidon, Plasdone.



Gambar 3. Rumus bangun polivinilpirolidon (Anonim, 1986).

PVP berupa serbuk putih atau putih kekuningan, tidak berbau atau berbau lemah, tidak berasa dan higroskopis serta dengan data kelarutan sebagai berikut : mudah larut dalam air dan beberapa pelarut organik seperti etanol, metanol dan kloroform.

Secara kimiawi PVP merupakan zat tambahan yang inert, dan tidak toksik, serta bersifat antigenik dan tidak mengganggu susunan antibodi dalam tubuh. PVP digunakan dalam bidang teknologi farmasi sebagai bahan pendispersi dan bahan pembawa obat dalam konsentrasi 10-25% juga digunakan sebagai bahan pengikat pada sediaan tablet pada konsentrasi 0,5-5% (Anonim, 1986). PVP dalam dispersi padat akan melapisi partikel zat aktif yang sukar larut, sehingga apabila dispersi tersebut kontak dengan air, PVP akan mudah larut dan melepaskan partikel zat aktif sehingga kelarutan zat aktif tersebut akan meningkat.

c. Avicel PH 102

Merupakan campuran dari aglomerat dan serbuk kristal putih rasa dan bau lemah, memiliki bobot molekul 3600, tidak larut dalam air, asam-asam encer dan sebagian besar pelarut organik. Sedikit larut dalam larutan NaOH, stabil, higroskopis, mempunyai massa dengan ukuran rata-rata 100 μ m. dengan

kandungan air < 5% (Boylan, *et al*, 1986). Avicel 102 pada tekanan rendah bersifat deformasi elastis, sedang pada tekanan tinggi bersifat deformasi plastis, juga bersifat sebagai lubrikan dan disintegran (Boylan, *et al*, 1996).

d. Natrium lauril sulfat

Natrium lauril sulfat adalah campuran dari natrium alkil sulfat, sebagian besar mengandung natrium lauril sulfat, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{Na}$. Pemerian: hablur, kecil berwarna putih atau kuning muda; agak berbau khas. Kelarutan: mudah larut dalam air; membentuk larutan opalesen (Anonim, 1995).

e. Aerosil

Sifat lekat, sifat aliran dan sifat sebarannya sangat baik, daya serapnya terhadap air dan minyak, besar. Penambahannya (0,5-3%) ke dalam basis bubuk yang lain sangat membantu memperbaiki sifat lekat dan sifat alirannya. Air dan cairan lipofil diadsorpsi dalam jumlah besar, tanpa kehilangan daya sebarannya (Voigt, 1995).

f. Primojel

Primojel merupakan derivat dari amilum kentang dengan struktur yang menyerupai carboximethylcellulose. Nama lain dari primojel adalah sodium starch glycolat atau carboxymethyl starch, merupakan serbuk putih yang *free flowing*. Primojel merupakan salah satu dari *super disintegrant* yang

efektif digunakan dalam pembuatan tablet secara granulasi basah maupun cetak langsung, efektif pada konsentrasi 4-8% (Shangraw, *et al*, 1980).

B. Landasan Teori

Dipiridamol merupakan obat vasodilator koroner yang tidak larut dalam air. Obat-obat yang kelarutannya kecil dalam air akan memiliki masalah dalam absorpsinya, karena kecepatan pelarutan bahan obat adalah faktor yang berpengaruh dalam proses absorpsi obat. Semakin banyak bahan obat larut dalam air maka akan mungkin bahan obat tersebut banyak diabsorpsi karena medium dalam cairan pencernaan atau gastrointestinal adalah air, hal ini akan memberikan efek yang diharapkan.

Penggunaan polivinilpirolidon sebagai pendispersi dan sekaligus bahan pengikat diharapkan memperbaiki sifat alir dari dipiridamol dan sekaligus meningkatkan kelarutannya. Pengaruh PVP terhadap kelarutan dipiridamol diduga melalui pembentukan ikatan elektrostatik antara dipiridamol dengan PVP. Selain itu dengan adanya PVP juga dapat menghalangi terjadinya ikatan hidrogen intramolekuler dipiridamol, sehingga dapat menjadi jembatan terjadinya interaksi antara dipiridamol dengan air. Terjadinya kompleksasi antara dipiridamol dengan PVP diduga melalui interaksi hasil delokalisasi elektron yang cukup kuat antara dipiridamol dan PVP. Pengikatan dalam kompleks dipiridamol-PVP ini dapat dianggap sebagai sejenis interaksi hidrofobik.

C. Hipotesis

Komplek dispersi padat yang terbentuk antara dipiridamol-PVP mampu meningkatkan disolusi tablet dipiridamol. Peningkatan disolusi ini terjadi karena pengurangan ukuran partikel yang disebabkan dihalanginya penggabungan kembali partikel dipiridamol oleh PVP, sehingga solubisasi partikel oleh medium lebih besar. Komplek yang terbentuk mempengaruhi sifat fisik tablet menjadi lebih baik.



BAB III

METODE PENELITIAN

A. Bahan dan Alat Yang Digunakan

1. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :
dipiridamol (kualitas farmasetis) dari PT Skanxi Ruicheng Yabao Pharmaceutical,
polivinilpirolidon (kualitas farmasetis), avicel PH 102 (kualitas farmasetis),
natrium lauril sulfat (kualitas farmasetis), aerosil (kualitas farmasetis), etanol,
dan aquadest.

2. Alat

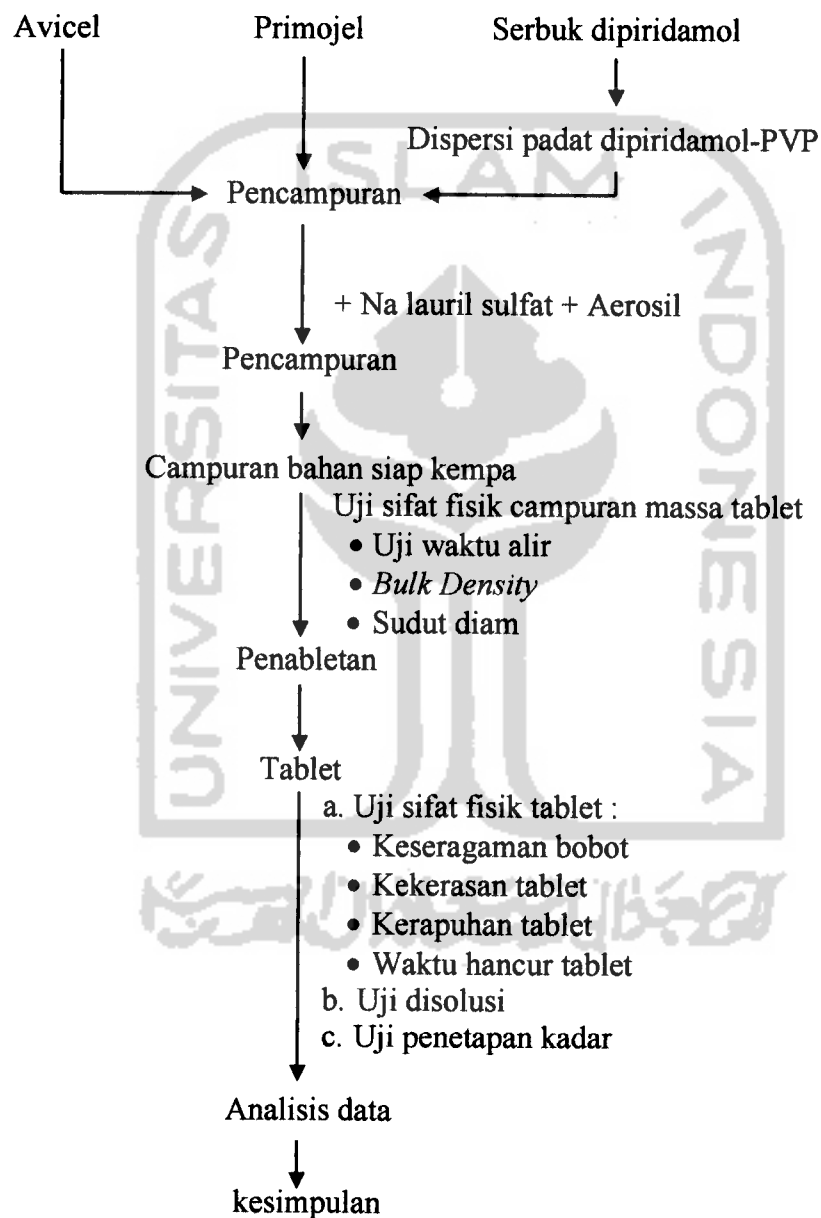
Alat – alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :
Spektrofotometer UV-Visible (*genesis10*), timbangan analitik (*dragon*), mesin
tablet *single punch* (*TDR-RRC*), corong *stainless steel*, ayakan mesh 40/50, alat-
alat gelas, *Stokes Monsanto hardness tester*, aspirator (*erweka DT-700*),
friabilator (*erweka TA-100 / T-200*), *disintegration tester* (*erweka ZT-502*).



B. Jalanya Penelitian

1. Skema Jalanya Penelitian

Secara garis besar penelitian dibagi menjadi beberapa tahap. Tahap-tahap yang dilakukan adalah sebagai berikut :



Gambar 4. Skema jalan penelitian

2. Formula tablet

Dalam penelitian ini dibuat 4 macam formula (satuan dalam miligram) dengan berat 250 mg per tablet, yaitu sebagai berikut:

Tabel I. Formula tablet dipiridamol dengan teknik dispersi padat

Bahan	Formula I (PVP 10%)	Formula II (PVP 15%)	Formula III (PVP 20%)	Formula IV (PVP 25%)
Dipiridamol	25 mg	25 mg	25 mg	25 mg
Kadar PVP	25 mg	37,5 mg	50 mg	62,5 mg
Avicel PH 102	164,2 mg	151,7 mg	139,2 mg	126,7 mg
Primojel	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Na Lauril sulfat	8,3 mg	8,3 mg	8,3 mg	8,3 mg
Aerosil	7,5 mg	7,5 mg	7,5 mg	7,5 mg

3. Pembuatan Dispersi

Dipiridamol dan PVP dengan kadar 10%, 15%, 20%, 25% dicampur lalu dilarutkan dengan etanol 70% kemudian pelarut diuapkan sampai terbentuk massa yang padat lalu digerus sampai halus sampai homogen kemudian dilewatkan pada ayakan mesh 40/50.

4. Uji sifat fisik bahan dan campuran bahan

a) Waktu alir

Ditimbang 100 gram bahan, kemudian bahan dimasukkan ke dalam corong secara perlahan, siapkan stopwatch dan tekan pada posisi hidup bersamaan dengan dibukanya penutup corong. Waktu alir yang dibutuhkan untuk mengalirnya semua bahan keluar dari dalam corong dicatat sebagai waktu alir.

b) Sudut diam

Ditimbang 100 gram bahan, kemudian bahan dimasukkan lewat corong bagian atas dimana bagian bawahnya ditutup dengan pelat, penuangan bahan secara perlahan pada bagian tepi untuk menghindari pemampatan. Sudut yang terbentuk dianggap sebagai sudut diam.

c) Bulk density

Dimasukkan sejumlah massa bahan campuran ke dalam gelas ukur 100 ml sampai tanda. Lalu gelas ukur ditimbang bersama bahan. Densitas dihitung sebagai massa bahan (g/ml).

$$\text{Bulk density} = \frac{\text{bobot campuran (gram)}}{\text{volume campuran (ml)}} \dots\dots\dots (5)$$

5. Uji sifat-sifat fisik tablet

a) Keseragaman bobot

Sejumlah 20 tablet ditimbang satu persatu dan dihitung bobot rata-ratanya. Jika ditimbang satu persatu, tidak boleh dua tablet mempunyai penyimpangan lebih besar dari 7,5% bobot rata-rata, dan tidak boleh lebih 1 tablet pun yang mempunyai penyimpangan lebih besar dari 15% bobot rata-rata.

b) Kekerasan tablet

Sebuah tablet diletakkan pada ujung penekan dengan posisi vertikal dalam alat *hardness tester*. Penekan diputar perlahan-lahan hingga tablet pecah. Tekanan tablet dibaca pada skala dalam satuan Kg.

c) Kerapuhan tablet

Dibebaskan 20 tablet, kemudian ditimbang (W_1 gram) dan tablet dimasukkan ke dalam alat untuk test, putar alat tersebut selama 4 menit. Dibebaskan lagi dan ditimbang kembali (W_2 gram). Kerapuhan tablet didapat dari selisih berat tablet sebelum dan sesudah pengujian dibagi berat mula-mula dikalikan 100%.

$$\%Kerapuhan = \frac{W_1 - W_2}{W_2} \times 100\% \dots\dots\dots(6)$$

Batas kerapuhan yang diperbolehkan maksimal 0,8%

(Gunsel dan Kanig, 1976).

d) Waktu hancur

Sejumlah 5 tablet dimasukkan ke dalam masing-masing tabung pada *disintegration tester*. Alat yang dimasukkan ke dalam gelas piala berisi 1L air yang bersuhu $37^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ sedalam tidak kurang dari 15 cm sehingga dapat dinaik-turunkan secara teratur. Kedudukan kawat kasa pada posisi tertinggi tepat diatas permukaan air dan kedudukan mulut keranjang tepat dipermukaan. Tabung dinaik-turunkan secara teratur 30 kali tiap menit. Tablet dinyatakan hancur jika tidak ada bagian yang tertinggal diatas kasa (Anonim, 1995).

6. Uji disolusi

Dibuat larutan induk dipiridamol dalam asam klorida 1 N, 25 mg dipiridamol dimasukkan kedalam labu ukur 100,0 ml, tambahkan asam klorida

1 N sampai tanda, kemudian dipanaskan diatas penangas air selama lima menit dan kocok secara mekanik selama 30 menit.

a) Penetapan panjang gelombang serapan maksimum

Dari larutan induk dibuat larutan dengan kadar $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ dengan cara:

Diambil 1,0 ml larutan induk encerkan dengan air sampai volume 25,0 ml.

Dari larutan ini, ukur serapan pada panjang gelombang 250-300 nm dengan menggunakan asam klorida 0.1 N sebagai blanko.

b) Pembuatan kurva baku

Sejumlah larutan induk diencerkan pada konsentrasi 4, 6, 8, 10, 12, $\mu\text{g}/\text{ml}$ sehingga didapatkan larutan kerja dengan serapan 0,2 - 0,8. Serapan diukur pada panjang gelombang serapan maksimum.

c) Uji disolusi tablet

Dimasukkan sejumlah 900 ml asam klorida 0,1 N ke dalam alat uji disolusi tipe 2, temperatur media dibuat konstan $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$, satu tablet dimasukkan ke dalam tabung disolusi, alat segera dijalankan pada kecepatan 50 rpm selama 30 menit. Sampling dilakukan pada menit ke 5; 10; 15; 20; 25; 30, diambil masing-masing 5,0 ml pada daerah pertengahan medium disolusi dan pada bagian atas dari daun alat dayung, tidak kurang dari 1 cm dari dinding tabung disolusi. Dilakukan penetapan kadar secara spektrofotometer pada panjang gelombang serapan maksimum. Setiap pengambilan sampel, cairan medium diganti dengan medium baru dengan suhu dan volume yang sama.

7. Penetapan kadar zat aktif

Penetapan kadar zat aktif dengan cara memasukan nilai absorbansi pada persamaan kurve baku dipiridamol $y = bx + a$, dimana y adalah absorbansi, b adalah slop, a adalah intersep yang diperoleh dari regresi linier antara kadar dengan absorpbansinya pada kurve baku, dan x adalah kadar zat aktif dalam larutan.

C. Analisis Hasil

Data-data yang diperoleh dianalisis dengan dua cara yaitu:

1. Pendekatan teoritis

Data yang diperoleh dari pengujian dibandingkan dengan persyaratan dalam Farmakope Indonesia dan buku-buku standar.

2. Pendekatan statistik

Digunakan metode statistik melalui analisis Anava varian 1 jalan dengan tingkat kepercayaan 95% dan dilanjutkan dengan uji t jika terjadi perbedaan yang bermakna.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Pemeriksaan Sifat Fisis Campuran Massa Tablet.

Dari evaluasi sifat fisik campuran massa siap kempa diperoleh hasil yang disajikan pada tabel II berikut ini:

Tabel II. Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Campuran Massa Siap Kempa

Sifat Fisik	FORMULA			
	I PVP 10%	II PVP 15%	III PVP 20%	IV PVP 25%
Waktu Alir (detik)	3,5 ± 0,3	3,1 ± 0,4	3,1 ± 0,3	3,1 ± 0,1
Sudut Diam (°)	24,2 ± 0,2	25,4 ± 1,2	25,2 ± 1,4	25,2 ± 1,2
Bulk Density (g/ml)	0,354 ± 0,26	0,326 ± 1,28	0,364 ± 0,24	0,372 ± 0,16

1. Waktu alir.

Menurut Guyot, waktu alir 100 gram serbuk atau granul lebih besar dari 10 detik maka akan dijumpai kesulitan dalam penabletan (Fudholi, 1983, *sit.* Astuti, 1988). Dari data diatas dapat kita lihat bahwa rata-rata waktu alir bahan campuran dispersi padat dipiridamol-PVP dengan bahan tambahan yang digunakan, masing-masing formula mempunyai waktu alir kurang dari 10 detik, sehingga dapat dikatakan campuran massa tablet di atas mempunyai sifat alir yang cukup baik. Waktu alir campuran masa tablet diatas sangat dipengaruhi oleh bahan tambahan yang digunakan, seperti Avicel 102 yang mempunyai waktu alir yang sangat baik sehingga sangat cocok untuk bahan tambahan tablet cetak langsung

(Boylan, *et al*, 1996). Dari data waktu alir di atas bahan tersebut memenuhi persyaratan untuk pembuatan tablet dengan metode cetak langsung.

2. Sudut diam

Sudut diam dapat ditentukan dengan mengukur kemiringan aliran yang dihasilkan oleh serbuk yang dibiarkan mengalir bebas dari corong ke atas dasar. Serbuk tersebut akan membentuk suatu kerucut, yang kemudian sudut kemiringannya diukur. Besar kecilnya dipengaruhi oleh betuk, ukuran dan kelembabannya. Menurut Anderson dan Banker (1986), bila sudut diam lebih kecil atau sama dengan 30° biasanya menunjukkan bahwa bahan dapat mengalir bebas, bila sudutnya lebih besar atau sama dengan 40° biasanya daya mengalirnya kurang baik.

Dari tabel II dapat dilihat bahwa sudut diam serbuk pada semua formula dibawah 30° , dimana formula I = $24,23^\circ$, formula II = $25,45^\circ$, formula III = $25,22^\circ$, formula IV = $25,23^\circ$. Data sudut diam diatas mengindikasikan bahwa serbuk hasil dispersi pada semua formula mempunyai sudut diam yang baik. Serbuk dapat dibuat tablet secara kempa langsung.

3. Bulk Density

Bulk density suatu campuran massa tablet dipengaruhi oleh distribusi ukuran partikel dari campuran yang bersangkutan. Distribusi ukuran partikel dikatakan proporsional bila campuran partikel terdistribusi secara normal. Semakin proporsional distribusi ukuran partikel campuran tersebut maka *bulk density* campuran juga akan semakin besar, karena partikel-partikel berupa

fines akan menempati pori-pori yang terbentuk oleh partikel-partikel yang berukuran lebih besar.

Semakin besar *bulk density* maka waktu alir yang diperoleh akan semakin cepat. Dari data diatas dapat kita simpulkan campuran masa tablet tersebut diatas terdistribusi secara normal dan memenuhi syarat untuk pembuatan tablet secara kempa langsung kempa langsung.

B. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet

Dari evaluasi sifat fisik tablet dipiridamol yang didispersikan kedalam polivinilpirolidon (PVP) dengan berbagai kadar diperoleh data yang disajikan pada tabel III berikut ini :

Tabel III. Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet Dispersi Padat Dipiridamol

No	Pemeriksaan	FORMULA			
		I PVP 10%	II PVP 15%	III PVP 20%	IV PVP 25%
1	Bobot rata-rata(mg)	253±2,71	253±4,67	244±5,69	253±2,18
	CV	1,069	1,847	2,331	0,837
2	Kekerasan (kg)	6,00	6,40	5,60	5,80
3	Kerapuhan (%)	0,176±0,01	0,192±0,02	0,137±0,03	0,193±0,02
4	Waktu Hancur (menit)	1,51±0,33	2,03±0,16	1,48±0,28	2,01±0,06

1. Keseragaman bobot

Keseragaman bobot tablet merupakan salah satu parameter baik atau tidaknya produksi suatu tablet. Keseragaman bobot tablet dipengaruhi oleh

2. Kekerasan tablet

Uji kekerasan tablet dimaksudkan untuk menilai ketahanan tablet terhadap kekuatan mekanik, seperti goncangan ataupun benturan dengan benda lain setelah penabletan seperti pada pengemasan ataupun transportasi kekonsumen. Kekerasan tablet dipengaruhi antara lain tekanan kompresi pada saat penabletan, sifat bahan yang dikempa, serta jumlah dan jenis bahan pengikat yang digunakan. Semakin besar tekanan yang diberikan saat penabletan akan diperoleh tablet yang semakin keras pula.

Kekerasan tablet yang baik adalah antara 4-8 kg (parrot, 1971). Kekerasan tablet dari formula I sampai IV dikontrol sehingga kekerasannya 6 Kg. Dari hasil uji kekerasan diperoleh pada tiap formula kekerasannya hampir sama maka pengaruh kekerasan terhadap waktu hancur dan uji disolusi dapat diabaikan sehingga dapat memudahkan dalam mengevaluasi fungsi PVP pada peningkatan laju disolusi, dalam hal ini kekerasan tablet akan mempengaruhi masuknya air ke dalam tablet serta akan mempengaruhi struktur kapiler didalam tablet.

Dari hasil uji kekerasan tablet didapatkan kekerasan formula I = 6,525 kg; formula II = 6,525 kg; formula III= 6,175 kg; formula IV = 6,525 kg, sehingga dapat dikatakan bahwa keempat formula memenuhi syarat kekerasan tablet yang baik menurut Farmakope Indonesia IV.

3. Kerapuhan tablet

Kerapuhan merupakan gambaran lain dari kekerasan tablet dalam mempertahankan bentuknya. Hal ini ditunjukkan oleh kekuatan ikatan partikel-partikel pada bagian tepi atau pada permukaan tablet yang ditandai dengan adanya massa partikel yang berantukan atau terlepas dari tablet setelah dilakukan pengujian mekanis.

Uji kerapuhan tablet perlu dilakukan karena kekerasan tablet bukanlah suatu parameter yang absolut dari kekuatan tablet. Antara kekerasan dan kerapuhan tablet terdapat suatu hubungan, semakin tinggi kekerasan tablet maka kerapuhannya akan menurun dan demikian juga sebaliknya. Hal ini disebabkan karena pada tablet yang keras mempunyai kekuatan fisik yang cukup besar.

Tablet yang baik mempunyai persen kerapuhan yang tidak lebih dari 1% dihitung terhadap bobot tablet mula-mula. Pada hasil penelitian ini persen kerapuhan untuk keempat formula memenuhi syarat kerapuhan tablet yang baik, dimana formula I = 0,198%; formula II = 0,206%; formula III = 0,186%; formula IV = 0,221%.

Bila dilihat dari bahan penghancur, dengan variasi kadar yang digunakan, tidak berpengaruh secara signifikan terhadap kerapuhan tablet. Adanya perbedaan kerapuhan tersebut lebih disebabkan adanya perbedaan kekerasan pada tiap tablet dari tiap formula.

4. Waktu hancur

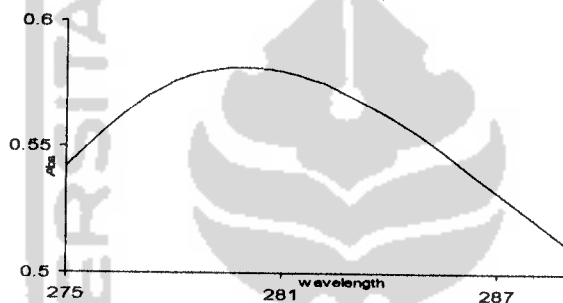
Faktor-faktor yang mempengaruhi waktu hancur tablet antara lain jenis dan jumlah bahan pengikat, jenis bahan pengisi, jenis dan jumlah bahan penghancur serta tekanan kompresi. Bahan penghancur yang digunakan adalah Primojel yang merupakan salah satu *super disintegrant* yang efektif digunakan dalam pembuatan tablet secara cetak langsung maupun granulasi basah. Sebagai surfaktan digunakan Na-lauril sulfat, dimana surfaktan juga diperlukan untuk mengurangi tegangan permukaan sehingga bahan aktif dipiridamol yang sukar larut dalam air akan mudah larut dalam air, dan aerosil sebagai bahan tambahan yang hidrofil, dengan adanya aerosil maka air akan dapat ditarik masuk kedalam tablet melalui pori-pori secara optimal sehingga tablet lebih cepat hancur, diharapkan dengan semakin cepat tablet hancur maka laju disolusi akan meningkat. Variasi kadar PVP yang didispersikan kedalam dipiridamol pada penelitian ini adalah (formula I) 10%, (formula II) 15%, (formula III) 20% dan (formula IV) 25%

Menurut farmakope Indonesia edisi III syarat untuk tablet tidak bersalut mempunyai waktu hancur tidak lebih dari 15 menit. Dari tabel IV menunjukkan bahwa waktu hancur untuk semua formula memenuhi persyaratan tersebut, dimana waktu hancur untuk formula I = 1,51 menit, formula II = 2,03 menit, formula III = 1,48 menit, formula IV = 2,01 menit. Dari data waktu hancur di atas dapat kita simpulkan tablet dipiridamol diatas memenuhi persyaratan sebagai tablet yang baik menurut farmakopae Indonesia IV.

C. Penetapan kadar zat aktif.

1. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum

Sebelum dilakukan penetapan kadar Dipiridamol dalam tablet dan penentuan laju disolusi tablet dipiridamol, terlebih dahulu dilakukan scanning panjang gelombang serapan maksimum dalam media HCL 0.1 N, sehingga dengan mengukur pada panjang gelombang maksimum akan diperoleh kepekaan analisis yang maksimal. Dari penelitian ini diperoleh panjang gelombang maksimum tablet dipiridamol dalam medium HCL 0.1 N adalah 281 nm.



Gambar 5. Grafik panjang gelombang serapan maksimum dipiridamol

Dari hasil pengamatan terhadap kelima macam kadar larutan tersebut menunjukkan panjang gelombang serapan maksimum yang sama yaitu pada panjang gelombang 281 nm.

2. Pembuatan kurva baku.

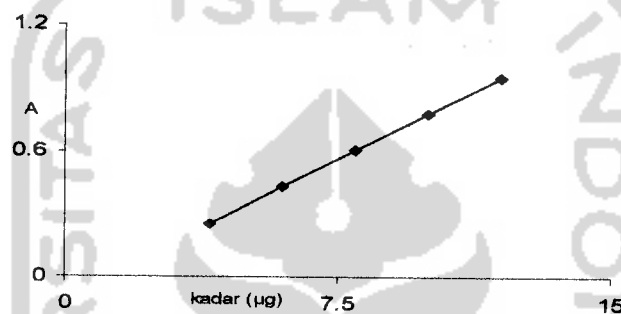
Pembuatan seri kadar larutan dipiridamol digunakan untuk mendapatkan persamaan regresi dan korelasi, dari kurva baku yang diperoleh digunakan untuk menghitung kadar dipiridamol dalam sampel yang untuk selanjutnya dengan menggunakan persamaan ini kadar dipiridamol dapat diketahui.



Hasil kuva baku tersebut dapat dilihat pada tabel IV berikut :

Tabel IV. Hasil pengukuran serapan seri kadar dipiridamol dalam medium HCL 0,1 N pada panjang gelombang 281 nm.

Konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$)	Serapan maksimum
4,00	0,254
6,00	0,428
8,00	0,602
10,00	0,776
12,00	0,851



Gambar 6. Grafik kurva baku dipiridamol

Dari hasil data diatas diperoleh persamaan $Y = 0,087X - 0,094$ dan $r = 0,999$ dimana Y adalah serapan baku dipiridamol pada panjang gelombang 281 nm, X adalah kadar larutan baku dipiridamol dan r adalah koefisien korelasi.

3. Penetapan kadar dipiridamol dalam tablet

Pada penetapan kadar dipiridamol dalam tablet ini, digunakan kurva baku yang diperoleh dari hasil penetapan kurva baku yaitu $Y = 0,087X - 0,094$ dimana Y adalah absorbansi, dan X adalah kadar, kemudian hitung kadar dipiridamol dengan rumus : $C' = C/M \times M' \times P$, dimana C' adalah kadar dipiridamol dalam tablet (mg), C adalah kadar dipiridamol terukur (mg), M' adalah bobot rata-rata tablet (mg), M adalah bobot sampel (mg) dan P adalah faktor pengenceran

Hasil penetapan kadar zat aktif dalam tablet disajikan pada tabel V berikut ini:

Tabel V. Data hasil penetapan kadar zat aktif dalam tablet

Formula	I (PVP10%)	II (PVP15%)	III (PVP20%)	IV (PVP25%)
Kadar dipiridamol	24,04±0,41	24,20±0,41	24,90±0,25	24,05±0,39

Dalam Farmakope Indonesia edisi IV (Anonim, 1995) disebutkan bahwa tablet dipiridamol mengandung dipiridamol tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110% dari yang tertera pada etiket. Dari hasil penelitian pada tabel V diatas, terlihat bahwa formula I, II, III, dan IV semuanya memenuhi persyaratan tersebut. Hal ini kemungkinan didukung oleh sifat alir yang baik.

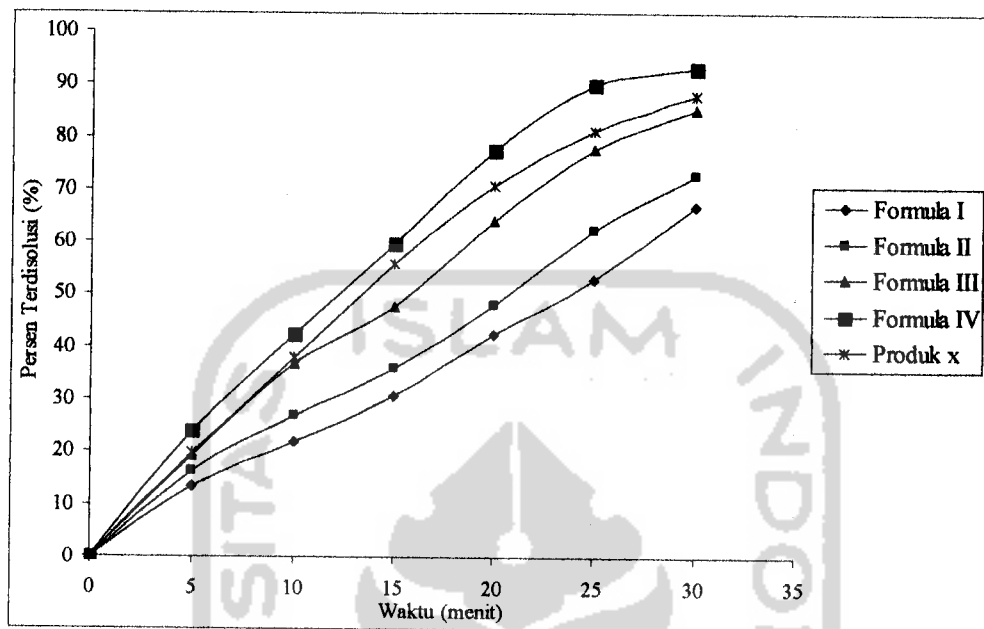
D. Uji disolusi

Pada uji disolusi ini, digunakan persamaan kurva baku dan panjang gelombang yang diperoleh dari penetapan kadar dipiridamol dalam tablet. Data hasil uji disolusi tablet dipiridamol disajikan dalam tabel VI berikut ini :

Tabel VI. Hasil disolusi tablet dipiridamol (%) dalam HCL 0,1 N

Waktu pengambilan sampel (menit)	Formula				
	I (PVP10%)	II (PVP15%)	III (PVP20%)	IV (PVP25%)	Produk industri x
0	0	0	0	0	0
5	13,31±2,72	16,22±3,44	19,28±0,82	23,78±0,48	19,84±0,75
10	21,85±1,34	26,93±1,53	36,78±2,53	42,17±0,64	38,02±3,19
15	30,56±0,97	35,97±3,35	47,52±1,80	59,61±0,51	55,78±2,79
20	42,27±3,65	47,83±1,17	63,78±4,66	77,25±5,05	70,51±1,02
25	52,91±4,16	62,23±0,46	77,51±2,78	89,81±0,54	81,12±0,94
30	66,75±3,03	72,47±2,32	85,03±0,79	93,01±1,64	87,74±0,81

Dari data tersebut dibuat kurva profil laju disolusi yang dapat dilihat pada gambar 7 berikut ini :



Gambar 7. Profil laju disolusi tablet dipiridamol dengan teknik dispersi padat

Dari profil diatas dapat dilihat bahwa dibanding dengan produk dipiridamol industri “x” tablet dipiridamol yang didispersikan kedalam polivinilpirolidon dengan kadar 25% mampu meningkatkan laju disolusi tablet dipiridamol secara signifikan. Dari data diatas dapat diketahui formula III dan IV saja yang memenuhi persyaratan disolusi untuk tablet dipiridamol seperti yang tercantum dalam Farmakope Indonesia edisi IV yaitu dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% dipiridamol dari jumlah yang tertera pada etiket.

Pada penelitian ini menggunakan bahan aktif yang tidak larut dalam air karena itu perlu dilakukannya preformulasi zat aktif dengan membuat larutan dispersi padat antara dipiridamol dan PVP dengan kadar PVP 10% (formula I),

15% (formula II), 20% (formula III), 25% (formula IV) dengan tujuan untuk meningkatkan laju disolusi dipiridamol. Peningkatan laju disolusi ini terjadi karena dipiridamol yang sukar larut dalam air didispersikan kedalam PVP yang mudah larut dalam air, sehingga massa dipiridamol akan dilingkupi oleh PVP sehingga dipiridamol akan ikut mudah larut dalam air, dan juga karena adanya pengurangan ukuran partikel, ini disebabkan oleh penghambatan pertumbuhan kristal pada fase transformasi dengan adanya proses penyalutan diantara partikel yang sukar larut.

Hasil uji kecepatan pelarutan obat pada penelitian ini diungkapkan dengan metode *Dissolution Efficiency* (DE), dimana *Dissolution Efficiency* (DE) adalah jumlah zat aktif yang larut dari sediaannya selama waktu 30 menit. Semakin besar harga DE maka semakin besar pula kecepatan pelarutan obat dari sediaan. Data hasil efisiensi disolusi tablet dipiridamol dalam medium HCL 0,1 N disajikan pada tabel VII berikut:

Tabel VII. Hasil disolusi efisiensi tablet dipiridamol dalam medium HCL 0.1 N

Formula	DE 10 (%)	DE 20 (%)	DE 30 (%)
Formula I (PVP 10%)	3,09±1,48	13,47±2,06	31,39±1,38
Formula II (PVP 15%)	4,94±1,70	17,15±1,31	37,53±2,56
Formula III (PVP 20%)	6,27±0,81	19,25±2,19	44,56±0,87
Formula IV (PVP 25%)	7,48±2,24*	27,36±1,50*	56,52±0,89*
Produk industri x	6,47±1,25	26,82±0,47	51,52±1,87

* menunjukkan perbedaan yang bermakna terhadap kontrol positif

Dari tabel diatas diketahui bahwa formula IV memiliki DE 30 paling besar diikuti produk dari industri "x", formula III, formula II dan formula I, dengan demikian pelepasan zat aktif pada formula IV lebih baik dibandingkan formula lainnya.

Hal ini disebabkan oleh kadar PVP pada formula IV paling banyak (25%) yang menyebabkan waktu hancur formula IV lebih cepat sehingga laju disolusinya lebih cepat dengan demikian efisiensi disolusinya lebih besar dibandingkan dengan formula lain. Formula I, II, III mempunyai DE lebih kecil dibandingkan produk dari industri "x", hal ini membuktikan kadar PVP efektif dalam dispersi adalah diatas 20%. Setelah dilakukan uji statistik dengan analisis variansi satu jalan dengan taraf kepercayaan 95% dan dilanjutkan dengan uji t diperoleh adanya perbedaan yang bermakna antara tiap formula.

Dari data di atas dapat kita lihat laju disolusi formula IV lebih besar dibanding dengan laju disolusi produk dari industri "x". Namun demikian, Setelah dilakukan uji statistik dengan analisis variansi satu jalan dengan taraf kepercayaan 95% dan dilanjutkan dengan uji t diperoleh adanya perbedaan antara produk dari industri "x" dengan formula-formula yang ada.

Dari data uji disolusi di atas, perlu diperlukan perbaikan pada formula yang ada, sehingga didapatkan suatu formula yang lebih baik yang dapat bersaing dengan produk inovator. Penambahan perbandingan PVP merupakan salah satu perbaikan yang dapat dilakukan, dengan demikian penyalutan diantara partikel dipiridamol akan lebih baik sehingga diharapkan disolusinya akan lebih baik.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

1. Pembuatan dispersi padat PVP-dipiridamol dapat meningkatkan disolusi tablet dipiridamol. Dibandingkan dengan produk dipiridamol dari industri “x” tablet dispersi padat dipiridamol dengan kadar polivinilpirolidon 25% mampu meningkatkan laju disolusi sebesar 6,006%.
2. Sifat fisik tablet dipiridamol yang dibuat secara dispersi padat dengan cara pembentukan kompleks dipiridamol-PVP memenuhi persyaratan sifat fisik tablet yang baik menurut farmakope Indonesia.

B. SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang stabilitas tablet dispersi padat dipiridamol tersebut untuk mengetahui kualitas tablet tersebut.
2. Perlu dilakukan uji ketersediaan hayati tablet dispersi padat dipiridamol untuk mengetahui efektifitas obat tersebut.

DAFTAR PUTAKA

- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, 6-8, 320-322.
- Anonim, 1986, *Handbook of Pharmaceutical Excipient*, American Pharmaceutical Association, Washington, 234-239.
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen kesehatan RI, Jakarta, 332-334.
- Ansel, C. H, 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, Universitas Indonesia, UI Prees, Jakarta, 148.
- Bates, T.R., Anastupak, E.I, 1972, Enhanced Absorption and Dissolution of Reserpine from Reserpine-Polyvinilpyrolidon Comprecipitates, *J. Pharm. Sci.*, Vol. 61 : 400-4003.
- Buana, I.D.M.H., 1997, Peningkatan Disolusi Alopurinol Melalui Pembuatan Dispersi Padat, *skripsi*, Fakultas Farmasi, Yogyakarta, Universitas Gajah Mada.
- Boylan, J, C., Cooper, J., Chowan, Z, T., 1980, *Hand Book of Pharmaceutical Exipien*, Amirican Assosiation Woshington.D.C., 30-32, 173-175.
- Boylan, J, C., Cooper, J., Chowan, Z, T., 1996, *Hand Book of Pharmaceutical Exipien*, Amirican Assosiation Woshington.D.C., 253-256.
- Cartensen, J.T., 1974, Theories of Dissolution Single Particulate System, In Leeson, L.J., and Cartence, J.T., Dissolution Technology, 1st Ed, *The Industrial Pharmaceutical Technology Saction of Pharmaceutical Science*, Washington, 10-24.
- Chiou, W.L., and Riegelman, S., 1971, Pharmaceutical Application of Solid Dispersion System, *J. Pharm. Sci.*, Vol. 60, (9) : 1281-1300.
- Fudholi, A., 1983, Metodologi Formulasi Dalam Kompresi Direk, *Medika*, Yogyakarta, 572-574.
- Goldberg, A.H., Gibaldi, M., and Kanig, J.L., 1965, Incresing Dissolution Rates and Gastrointestinal Absortion of Drugs Via Solid Solution and Eutetic Mixtures I, *J. Pharm. Sci.*, Vol. 54 : 1195-1146

- Kaplan, S.A., 1973, *Biopharmaceutics in the Preformulation Stages of Drug Development*, In Swarbrick, J., (ed), *Current Concept in the Pharmaceutical Sciences Dosage Form Design and Bioavailability*, 1st Ed, Lea and Febiger, Philadelphia, 2-30.
- Lachman, L., Lieberman, H.A., and Kanig, J.L., 1994, *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, Diterjemahkan oleh Siti Suyatmi dan Iis Aisyah, Edisi III, UI Press, Jakarta, 1-5.
- Leeson, L.J., and Riegelman, S., 1974, *Dissolution Technology*, The Ind. Pharm. Techn Cestion of the Acad of Pharm Sciences, Washington, 128-134.
- Malone, M.H., Hochman, H.I., and Nieforth, K.A., 1966, Desoxycholic Acid Enhancement of Orally Administered Reserpine, *J. Pharm. Sci.*, Vol.55, (9) : 972-974.
- Parrott, E.L., 1971, *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*, 3rd Ed, Burger Publishing Company, Minneapolis, 160-161.
- Shangraw, R., Mitrevej, A., Shah, M., 1980, A New Era of Tablet Disintegrant, *J. Pharm. Sci.*, Vol.4, (9)
- Shargel, L., YU, A.B.C., 1999, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 4th edition, Me Graw-Hill Companies, Inc., New York, 128-145.
- Sheth, B.B., Bandelin, F.J., Shangraw, R.F., 1980, *Compressed Tablets*, In Lachman, I., Lieberman, H.A., (ed), *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Vol. I, Marcell Dekker inc., New York, 192-196.
- Simonelli, A.P., Sjuip, F., and Higuchi, W.I., 1970, Release Rates of Amphoteric Drug Released Into Reactive Media, *J. Pharm. Sci.*, Vol. 59 : 1381-1389.
- Thuladhar, M.V., Carles, J.E., and Sumeer, M.P., 1983, The Effect of Polymorphism Partical Size and Compression Pressure on the Dissolution Rates of Phenilbutazone Tablets, *J. Pharm. Pharmacol.*, Vol 65 : 269-274.
- Voigt,R., 1984, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, Diterjemahkan oleh S.N. Soewandhi dan M.B. Widiyanto, M. Samhoedi (ed). Edisi V, Gajah Mada University Press, Yogyakarta, 165-171, 219-225.
- Wagner, J.B., 1971, *Biopharmaceutics and Relevants Pharmacokinetics*, 1st Ed, Drug Intelegence Publication, Hamilton Illionis, 89-103.
- Wurster, D.E., and Taylor, D.W., 1965, Dissolution Rates, *J. Pharm. Sci.*, Vol. 54, (9) : 169-175.

LAMPIRAN



Lampiran 1. Sertifikat Dipiridamol

山西芮城亚宝药业有限公司
SHANXI RUICHENG YABAO PHARMACEUTICAL CO.,LTD

Certificate of Analysis

PRODUCT NAME : DIPYRIDAMOL
BATCH NO : 20021001
QUANTITY : 10 KGS LOT
MANUFACTURING DATE : OCT. 01, 2002
EXPIRY DATE : SEP. 30, 2006

ITEMS	RESULT
Appearance	Yellow crystalline powder, free odor, taste little bitter
Melting point	163-166.5 C
Identification	(1),(2),(3) Positive
Related substance	Complies
Chloride	Complies
Loss on drying	0.89%
Residue of ignition	0.86%
Heavy metals	<10ppm
Content(on dry base)	99.8%

CONCLUSION: COMPLIES WITH BP2006 STANDARD.

化验员:

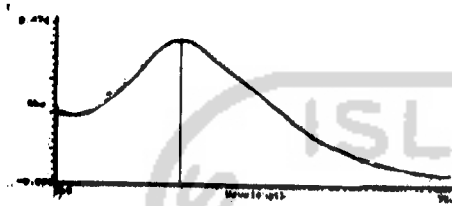
郑雅琦

复核:

刘... 高

Lampiran 2. Panjang Gelombang Maksimal

TEST SETUP
 Survey Scan 2:03am 18Feb04
 Test Name TITES
 Measurement Mode Absorbance
 Start Wavelength 200nm
 Stop Wavelength 300nm
 Scan Speed Fast
 ID# (O-OFF) 1



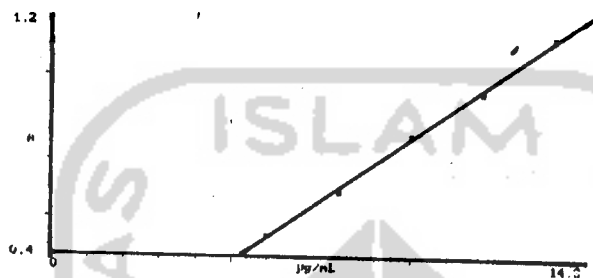
X= 281 Y= 0.580

TEST SETUP
 Survey Scan 2:03am 18Feb04
 Test Name TITES
 Measurement Mode Absorbance
 Start Wavelength 200nm
 Stop Wavelength 300nm
 Scan Speed Fast
 ID# (O-OFF) 1

Wavelength	Abs
200	-2.327
203	-2.466
206	-2.453
209	-2.212
212	-1.295
215	-0.391
218	0.027
221	0.187
224	0.250
227	0.275
230	0.301
233	0.309
236	0.291
239	0.266
242	0.226
245	0.202
248	0.173
251	0.155
254	0.157
257	0.176
260	0.211
263	0.282
266	0.361
269	0.429
272	0.491
275	0.542
278	0.576
281	0.580
284	0.562
287	0.532
290	0.500
293	0.470
296	0.439
299	0.400

Lampiran 3. Kurve Baku Dipiridamol

Std Curve - Standards 1:41am 18Feb04
 Test Name TITES
 Date Standards Measured 18Feb04
 Wavelength 281nm
 Ref. Wavelength Correction Off
 Curve Fit Linear



Curve Fit = Linear
 Slope 0.087
 Intercept -0.094
 Std Dev 0.014
 Corr Coeff 0.999

Std Curve - Standards 1:42am 18Feb04
 Test Name TITES
 Date Standards Measured 18Feb04
 Wavelength 281nm
 Ref. Wavelength Correction Off
 Curve Fit Linear

Curve Fit = Linear
 Slope 0.087
 Intercept -0.094
 Std Dev 0.014
 Corr Coeff 0.999

Lampiran 4. Pemeriksaan Sifat Fisik Campuran Massa Tablet

a. Pemeriksaan waktu alir (detik)

Replikasi	Formula			
	I	II	III	IV
1	3.51	3.64	3.25	3.48
2	4.01	3.28	2.58	3.10
3	3.27	4.06	3.31	3.17
4	3.30	3.16	3.40	3.08
5	3.48	3.21	3.21	3.43
MEAN	3.27	3.16	2.58	3.08
SD	0.296	0.379	0.326	0.189

b. Pemeriksaan Bulk Density (mg/L)

Replikasi	Formula			
	I	II	III	IV
1	0,500	0,505	0,480	0,500
2	0,495	0,492	0,490	0,490
3	0,500	0,506	0,500	0,500
4	0,465	0,436	0,511	0,479
5	0,469	0,443	0,500	0,598
MEAN	0,486	0,476	0,496	0,513
SD	0,017	0,034	0,012	0,049

Lampiran 5. Pemeriksaan Sifat Ffis Tablet

a. Pemeriksaan keseragaman bobot (mg)

Replikasi	Formula II		Formula II		Formula III		Formula IV	
	B	P	B	P	B	P	B	P
1	260	17.71	258	12.65	255	5.01	257	10.12
2	258	12.65	257	10.12	254	7.58	258	12.65
3	259	15.18	255	5.06	254	7.58	262	22.77
4	259	15.18	254	2.53	254	7.58	255	5.06
5	258	12.65	256	7.59	256	2.44	260	17.71
6	258	12.65	256	7.59	256	2.44	256	7.59
7	257	10.12	256	7.59	259	5.27	257	10.12
8	260	17.71	256	7.59	258	2.70	260	17.71
9	259	15.18	259	15.18	258	2.70	257	10.12
10	260	17.71	261	20.24	257	0.13	254	2.53
11	256	7.59	257	10.12	260	7.84	258	12.65
12	256	7.59	256	7.59	259	5.27	259	15.18
13	256	7.59	256	7.59	260	7.84	258	12.65
14	256	7.59	253	0	256	2.44	258	12.65
15	258	12.65	253	0	256	2.44	256	7.59
16	257	10.12	260	17.71	256	2.44	256	7.59
17	255	5.06	258	12.65	256	2.44	253	0
18	254	2.53	257	10.12	258	2.70	256	7.59
19	254	2.53	258	12.65	257	0.13	256	7.59
20	254	2.53	254	2.53	260	7.84	258	12.65
MEAN	253		253		256		253	
SD	2.704		4.673		5.689		2.117	
CV (%)	1.069		1.847		2.331		0.837	

B = Bobot tablet
P = Penyimpangan

b. Pemeriksaan kekerasan tablet (Kg)

Replikasi	Formula			
	I	II	III	IV
1	6	7	6.8	6.8
2	6.7	6.8	6.5	7
3	6.4	6.5	5.6	6.5
4	7	6.7	5.8	5.8
5	6.2	6.4	5.9	6.3
MEAN	6	6.4	5.6	5.8
SD	0.3975	0.2387	0.507	0.4658



Lampiran 5 (lanjutan)

c. Pemeriksaan kerapuhan tablet (%)

Replikasi	Formula			
	I	II	III	IV
1	0.195	0.192	0.137	0.254
2	0.176	0.195	0.156	0.193
3	0.195	0.195	0.212	0.213
4	0.195	0.251	0.194	0.214
5	0.231	0.195	0.233	0.232
MEAN	0.176	0.192	0.137	0.193
SD	0.019	0.025	0.039	0.022

d. Pemeriksaan waktu hancur (menit)

Replikasi	Formula			
	I	II	III	IV
1	2.02	2.03	2.04	2.10
2	2.06	2.14	2.10	2.01
3	2.39	2.31	2.16	2.07
4	2.21	2.43	1.48	2.14
5	1.51	2.29	2.08	2.15
MEAN	1.51	2.03	1.48	2.01
SD	0.329	0.156	0.278	0.056

Lampiran 6. Contoh Penetapan Kadar Zat Aktif Dalam Tablet

Rumus: $C' = C/m \times m' \times P$

Keterangan : C' = Kadar Dipiridamol dalam tablet (mg)

C = Kadar Dipiridamol terukur (mg)

m' = Bobot rata-rata tablet (mg)

m = Bobot sampel (mg)

P = Faktor pengenceran

Contoh dalam formula formula II, replikasi IV

Bobot rata-rata tablet = 253

Bobot sample = 254

Serapan = 0,346

Persamaan Regresi $Y = 0,087X - 0,094$

Keterangan : Y = Serapan

X = Kadar (mg %)

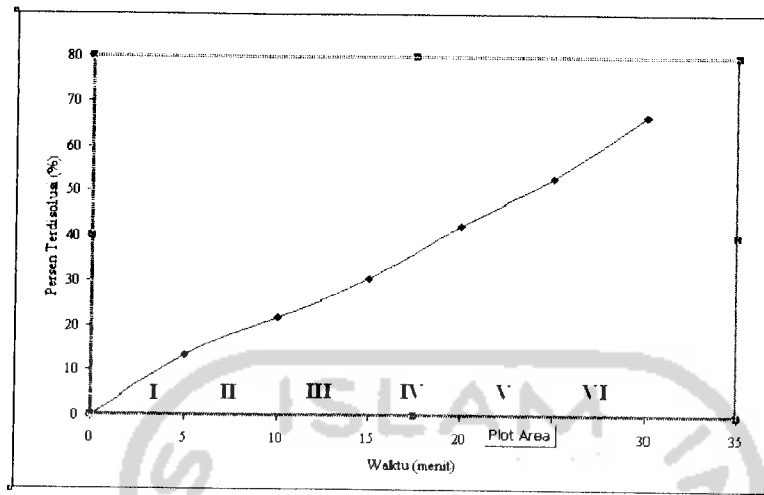
Dari data diatas diperoleh: $X = 5,057 (\mu\text{g/ml}) = 0,505 (\text{mg}\%)$

$C' = 0,505 / 254 \times 253 \times 50 = 25,387$

Jadi kadar dipiridamol dalam tablet = 25,387 mg / tablet

replikasi	Formula							
	I		II		III		IV	
	A	C'	A	C'	A	C'	A	C'
1	0,343	24,907	0,339	24,498	0,351	25,199	0,340	24,516
2	0,351	25,199	0,334	24,206	0,357	25,504	0,339	24,050
3	0,345	24,804	0,343	24,696	0,348	25,000	0,350	25,099
4	0,331	24,049	0,346	25,387	0,346	24,902	0,338	24,419
5	0,358	25,055	0,348	25,182	0,346	24,902	0,335	24,232
MEAN		24,049		24,206		24,902		24,050
SD		0,415		0,417		0,256		0,398

Lampiran 7. Contoh Perhitungan DE (Formula I)



$$DE_{30} = \frac{\text{AUC Total (0-30)}}{\text{Luas daerah persegi empat yang Membatasi ordinat 100% dan absis}} \times 100\%$$

$$\text{Luas I} = 13,31 \times (0,5 \times 5) = 33,275$$

$$\text{Luas II} = (13,31 + 21,85) \times 2,5 = 57,900$$

$$\text{Luas III} = (21,85 + 30,56) \times 2,5 = 131,025$$

$$\text{Luas IV} = (30,56 + 42,27) \times 2,5 = 182,075$$

$$\text{Luas V} = (42,27 + 52,91) \times 2,5 = 237,950$$

$$\text{Luas VI} = (52,91 + 66,75) \times 2,5 = 299,500$$

$$DE_{30} = \frac{(33,275 + 57,900 + 131,025 + 182,075 + 237,950 + 299,500)}{3000} \times 100\%$$

$$= \frac{941,73}{3000} \times 100\%$$

$$= 31,391\%$$

Lampiran 8. Contoh Perhitungan Persen Terdisolusi

FORMULA I

T (menit)	A	P	Kadar dipiridamol murni					
			mg/L	mg/L x P	mg/ 900 ml	Factor koreksi	Setelah koreksi	% terdisolusi
5	0.181	1	3.16	3.160	2.844	0.000	2.844	11.376
	0.19	1	3.26	3.260	2.934	0.017	2.952	11.806
	0.324	1	4.81	4.810	4.329	0.018	4.347	17.388
10	0.21	1	3.49	3.490	3.141	0.026	3.168	12.671
	0.416	1	5.86	5.860	5.274	0.019	5.293	21.174
	0.414	1	5.84	5.840	5.256	0.032	5.289	21.154
	0.416	1	5.86	5.860	5.274	0.032	5.306	21.226
15	0.479	1	6.59	6.590	5.931	0.032	5.964	23.854
	0.279	1	8.57	8.570	7.713	0.036	7.750	30.998
	0.287	1	8.76	8.760	7.884	0.047	7.932	31.726
	0.263	1	8.21	8.210	7.389	0.048	7.438	29.751
	0.264	1	8.22	8.220	7.398	0.045	7.444	29.774
20	0.352	2	5.13	10.260	9.234	0.045	9.280	37.119
	0.414	2	5.84	11.680	10.512	0.057	10.569	42.276
	0.439	2	6.13	12.260	11.034	0.064	11.099	44.396
	0.45	2	6.25	12.500	11.25	0.068	11.318	45.272
25	0.554	2	7.45	14.900	13.41	0.069	13.479	53.918
	0.467	2	6.45	12.900	11.61	0.082	11.693	46.771
	0.574	2	7.68	15.360	13.824	0.071	13.896	55.583
	0.571	2	7.64	15.280	13.752	0.085	13.837	55.349
30	0.206	2	8.62	17.230	15.507	0.084	15.592	62.368
	0.231	5	3.73	18.650	16.785	0.095	16.881	67.523
	0.231	5	3.74	18.700	16.83	0.103	16.934	67.734
	0.239	5	3.83	19.150	17.235	0.103	17.339	69.356

T = Waktu pengambilan sample

A = Absorbansi

P = Pengenceran

Contoh perhitungan % terdisolusi (menit ke-5 replikasi III) :

1. Nilai absorbansi dimasukkan kepersamaan $Y = bx + a$,
 $b = 0,087$
 $a = - 0,094$
 Persamaan $Y = 0,087x - 0,094$

$$0,324 = 0,087x - 0,094$$

$$x = 4,81 \text{ mg/1000 ml}$$

2. Kadar dalam 900 ml diperoleh dengan cara mengalikan nilai x dengan pengenceran, kemudian dikalikan 0,9.

$$= 4,81 \times 1 \times 0,9$$

$$= 4,329$$

3. Faktor koreksi diperoleh dengan cara mengalikan jumlah sampel yang diambil, dengan kadar dalam 900 ml pengambilan sampel sebelumnya kemudian dibagi 900 ml.

$$\text{Faktor koreksi} = \frac{5\text{ml}}{900\text{ml}} \times 2,934 = 0,016$$

4. "Setelah koreksi" diperoleh dengan cara menjumlahkan kadar dalam 900 ml dengan faktor koreksi.

$$\text{Setelah koreksi} = 4,329 + 0,016$$

$$= 4,345$$

5. Persen terdisolusi diperoleh dengan cara membagi "setelah koreksi" dengan kadar zat aktif, kemudian dikalikan 100%.

$$\% \text{ Terdisolusi} = \frac{4,345}{25} \times 100\%$$

$$= 17,38\%$$

Lanjutan lampiran 8

FORMULA II

T (menit)	A	P	Kadar dipiridamol murni					
			mg/L	mg/L x P	mg/ 900 ml	Factor koreksi	Setelah koreksi	% terdisolusi
5	0.237	1	3.81	3.810	3.429	0.000	3.429	13.716
	0.216	1	3.56	3.560	3.204	0.021	3.225	12.901
	0.349	1	5.09	5.090	4.581	0.019	4.601	18.403
	0.384	1	5.49	5.490	4.941	0.028	4.969	19.877
10	0.501	1	6.84	6.840	6.156	0.030	6.187	24.746
	0.562	1	7.54	7.540	6.786	0.038	6.824	27.296
	0.586	1	7.82	7.820	7.038	0.041	7.080	28.320
	0.563	1	7.55	7.550	6.795	0.043	6.838	27.354
15	0.364	1	5.27	5.270	4.743	0.041	4.785	19.140
	0.393	2	5.6	11.200	10.08	0.029	10.109	40.437
	0.411	2	5.8	11.600	10.44	0.062	10.502	42.009
	0.414	2	5.84	11.680	10.512	0.064	10.576	42.306
20	0.472	2	6.51	13.020	11.718	0.064	11.783	47.132
	0.474	2	6.53	13.060	11.754	0.072	11.826	47.305
	0.472	2	6.51	13.020	11.718	0.072	11.791	47.162
	0.501	2	6.84	13.680	12.312	0.072	12.384	49.537
25	0.649	2	8.54	17.080	15.372	0.076	15.448	61.792
	0.659	2	8.65	17.300	15.57	0.094	15.665	62.660
	0.649	2	8.54	17.080	15.372	0.096	15.468	61.872
	0.658	2	8.64	17.280	15.552	0.094	15.647	62.588
30	0.261	5	4.08	20.400	18.36	0.096	18.456	73.824
	0.257	5	4.04	20.200	18.18	0.113	18.293	73.173
	0.237	5	3.81	19.050	17.145	0.112	17.257	69.029
	0.261	5	4.08	20.400	18.36	0.105	18.466	73.863

Lanjutan lampiran 8

FORMULA III

T (menit)	A	P	Kadar dipiridamol murni					
			mg/L	mg/L x P	mg/ 900 ml	Factor koreksi	Setelah koreksi	% terdisolusi
5	0.371	1	5.35	5.350	4.815	0.000	4.815	19.260
	0.397	1	5.64	5.640	5.076	0.029	5.106	20.423
	0.359	1	5.21	5.210	4.689	0.031	4.720	18.881
10	0.351	1	5.12	5.120	4.608	0.028	4.637	18.548
	0.393	2	5.6	11.200	10.08	0.028	10.108	40.434
	0.344	2	5.04	10.080	9.072	0.062	9.134	36.537
15	0.327	2	4.84	9.680	8.712	0.056	8.768	35.072
	0.327	2	4.84	9.680	8.712	0.053	8.766	35.063
	0.458	2	6.35	12.700	11.43	0.053	11.484	45.935
20	0.458	2	6.35	12.700	11.43	0.070	11.501	46.002
	0.492	2	6.74	13.480	12.132	0.070	12.203	48.810
	0.498	2	6.81	13.620	12.258	0.074	12.333	49.332
25	0.651	2	8.56	17.120	15.408	0.075	15.484	61.935
	0.64	2	8.44	16.880	15.192	0.095	15.287	61.148
	0.246	5	3.91	19.550	17.595	0.093	17.689	70.755
30	0.2	5	3.38	16.900	15.21	0.108	15.319	61.274
	0.26	5	4.07	20.350	18.315	0.093	18.409	73.636
	0.278	5	4.276	21.380	19.242	0.113	19.355	77.420
35	0.286	5	4.368	21.840	19.656	0.118	19.775	79.099
	0.29	5	4.412	22.060	19.854	0.121	19.975	79.901
	0.316	5	4.71	23.550	21.195	0.122	21.318	85.270
40	0.316	5	4.712	23.560	21.204	0.130	21.335	85.339
	0.317	5	4.728	23.640	21.276	0.130	21.407	85.628
	0.309	5	4.63	23.150	20.835	0.131	20.966	83.865

Lanjutan lampiran 8

FORMULA IV

T (menit)	A	P	Kadar dipiridamol murni					
			mg/L	mg/L x P	mg/ 900 ml	Factor koreksi	Setelah koreksi	% terdisolusi
5	0.473	1	6.52	6.520	5.868	0.000	5.868	23.472
	0.47	1	6.48	6.480	5.832	0.036	5.868	23.473
	0.475	1	6.54	6.540	5.886	0.036	5.922	23.688
10	0.494	1	6.76	6.760	6.084	0.036	6.120	24.481
	0.412	2	5.82	11.640	10.476	0.037	10.514	42.054
	0.424	2	5.95	11.900	10.71	0.064	10.775	43.099
	0.409	2	5.78	11.560	10.404	0.066	10.470	41.880
15	0.406	2	5.75	11.500	10.35	0.064	10.414	41.657
	0.624	2	8.25	16.500	14.85	0.063	14.914	59.656
	0.615	2	8.15	16.300	14.67	0.091	14.762	59.047
	0.62	2	8.21	16.420	14.778	0.090	14.869	59.474
20	0.63	2	8.32	16.640	14.976	0.091	15.067	60.269
	0.291	5	4.43	22.150	19.935	0.092	20.027	80.110
	0.284	5	4.34	21.700	19.53	0.123	19.653	78.612
	0.241	5	3.85	19.250	17.325	0.120	17.446	69.782
25	0.293	5	4.45	22.250	20.025	0.106	20.132	80.528
	0.334	5	4.92	24.600	22.14	0.123	22.264	89.054
	0.338	5	4.96	24.800	22.32	0.136	22.457	89.827
	0.339	5	4.98	24.900	22.41	0.137	22.548	90.191
30	0.339	5	4.98	24.900	22.41	0.138	22.548	90.193
	0.356	5	5.168	25.840	23.256	0.138	23.394	93.577
	0.343	5	5.024	25.120	22.608	0.143	22.752	91.006
	0.362	5	5.246	26.230	23.607	0.139	23.747	94.986
	0.35	5	5.104	25.520	22.968	0.145	23.114	92.455

Lanjutan lampiran 8

KONTROL POSITIF

T (menit)	A	P	Kadar dipiridamol murni					
			mg/L	mg/L x P	mg/ 900 ml	Factor koreksi	Setelah koreksi	% terdisolusi
5	0.409	1	5.78	5.780	5.202	0.000	5.202	20.808
	0.388	1	5.54	5.540	4.986	0.032	5.018	20.072
	0.365	1	5.28	5.280	4.752	0.030	4.783	19.131
	0.371	1	5.35	5.350	4.815	0.029	4.844	19.377
10	0.322	2	4.78	9.560	8.604	0.029	8.634	34.535
	0.397	2	5.64	11.280	10.152	0.053	10.205	40.820
	0.394	2	5.61	11.220	10.098	0.062	10.161	40.643
	0.339	2	4.98	9.960	8.964	0.062	9.026	36.105
15	0.59	2	7.86	15.720	14.148	0.055	14.203	56.813
	0.598	2	7.95	15.900	14.31	0.087	14.397	57.589
	0.592	2	7.88	15.760	14.184	0.088	14.272	57.089
	0.525	2	7.12	14.240	12.816	0.087	12.904	51.614
20	0.235	5	3.78	18.900	17.01	0.079	17.089	68.356
	0.244	5	3.88	19.400	17.46	0.105	17.565	70.260
	0.249	5	3.94	19.700	17.73	0.107	17.838	71.351
	0.252	5	3.98	19.900	17.91	0.109	18.019	72.078
25	0.29	5	4.412	22.060	19.854	0.110	19.965	79.858
	0.295	5	4.472	22.360	20.124	0.122	20.247	80.986
	0.298	5	4.508	22.540	20.286	0.124	20.410	81.641
	0.3	5	4.528	22.640	20.376	0.125	20.501	82.005
30	0.328	5	4.85	24.250	21.825	0.125	21.951	87.803
	0.331	5	4.88	24.400	21.96	0.134	22.095	88.379
	0.322	5	4.78	23.900	21.51	0.135	21.646	86.582
	0.33	5	4.87	24.350	21.915	0.132	22.048	88.191

Lampiran 9. Output Hasil Analisis Statistic Dengan Analisa Satu Jalan Dan Uji t
 Nilai DE 30 Antar Formula.

Oneway

Descriptives

Nilai DE_30

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
formula I	4	31.3903	.01415	.00708	31.3677	31.4128	31.37	31.40
formula II	4	37.5400	.03162	.01581	37.4897	37.5903	37.50	37.57
formula III	4	44.5600	.04320	.02160	44.4913	44.6287	44.50	44.60
formula IV	4	56.5100	.02160	.01080	56.4756	56.5444	56.48	56.53
kontrol positif	4	51.5200	.03742	.01871	51.4605	51.5795	51.48	51.57
Total	20	44.3040	9.33181	2.08666	39.9366	48.6715	31.37	56.53

Test of Homogeneity of Variances

Nilai DE_30

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.820	4	15	.532

ANOVA

Nilai DE_30

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1654.557	4	413.639	419207.7	.000
Within Groups	.015	15	.001		
Total	1654.572	19			



Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Nilai DE_30

	(I) formula dipiridamol	(J) formula dipiridamol	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	formula I	formula II	-6.1497*	.02221	.000	-6.2183	-6.0812
		formula III	-13.1698*	.02221	.000	-13.2383	-13.1012
		formula IV	-25.1197*	.02221	.000	-25.1883	-25.0512
		kontrol positif	-20.1297*	.02221	.000	-20.1983	-20.0612
	formula II	formula I	6.1497*	.02221	.000	6.0812	6.2183
		formula III	-7.0200*	.02221	.000	-7.0886	-6.9514
		formula IV	-18.9700*	.02221	.000	-19.0386	-18.9014
		kontrol positif	-13.9800*	.02221	.000	-14.0486	-13.9114
	formula III	formula I	13.1698*	.02221	.000	13.1012	13.2383
		formula II	7.0200*	.02221	.000	6.9514	7.0886
		formula IV	-11.9500*	.02221	.000	-12.0186	-11.8814
		kontrol positif	-6.9600*	.02221	.000	-7.0286	-6.8914
	formula IV	formula I	25.1197*	.02221	.000	25.0512	25.1883
		formula II	18.9700*	.02221	.000	18.9014	19.0386
		formula III	11.9500*	.02221	.000	11.8814	12.0186
		kontrol positif	4.9900*	.02221	.000	4.9214	5.0586
	kontrol positif	formula I	20.1297*	.02221	.000	20.0612	20.1983
		formula II	13.9800*	.02221	.000	13.9114	14.0486
		formula III	6.9600*	.02221	.000	6.8914	7.0286
		formula IV	-4.9900*	.02221	.000	-5.0586	-4.9214
Bonferroni	formula I	formula II	-6.1497*	.02221	.000	-6.2227	-6.0768
		formula III	-13.1698*	.02221	.000	-13.2427	-13.0968
		formula IV	-25.1197*	.02221	.000	-25.1927	-25.0468
		kontrol positif	-20.1297*	.02221	.000	-20.2027	-20.0568
	formula II	formula I	6.1497*	.02221	.000	6.0768	6.2227
		formula III	-7.0200*	.02221	.000	-7.0930	-6.9470
		formula IV	-18.9700*	.02221	.000	-19.0430	-18.8970
		kontrol positif	-13.9800*	.02221	.000	-14.0530	-13.9070
	formula III	formula I	13.1698*	.02221	.000	13.0968	13.2427
		formula II	7.0200*	.02221	.000	6.9470	7.0930
		formula IV	-11.9500*	.02221	.000	-12.0230	-11.8770
		kontrol positif	-6.9600*	.02221	.000	-7.0330	-6.8870
	formula IV	formula I	25.1197*	.02221	.000	25.0468	25.1927
		formula II	18.9700*	.02221	.000	18.8970	19.0430
		formula III	11.9500*	.02221	.000	11.8770	12.0230
		kontrol positif	4.9900*	.02221	.000	4.9170	5.0630
	kontrol positif	formula I	20.1297*	.02221	.000	20.0568	20.2027
		formula II	13.9800*	.02221	.000	13.9070	14.0530
		formula III	6.9600*	.02221	.000	6.8870	7.0330
		formula IV	-4.9900*	.02221	.000	-5.0630	-4.9170

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Homogeneous Subsets

Nilai DE_30

formula dipiridamol	N	Subset for alpha = .05				
		1	2	3	4	5
Tukey HSD ^a formula I	4	31.3903				
formula II	4		37.5400			
formula III	4			44.5600		
kontrol positif	4				51.5200	
formula IV	4					56.5100
Sig.		1.000	1.000	1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 4.000.

